

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

N°

THÈSE

Année 1913

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

M. Arthur VERNES

Né à Paris, le 16 Juillet 1879

Ancien interne en médecine des Hôpitaux de Paris

TRAVAIL DES SERVICES ET LABORATOIRES DU D^r SABOURAUD
(LABORATOIRE MUNICIPAL DE LA VILLE DE PARIS A L'HOPITAL
SAINT-LOUIS) ET DU PROFESSEUR AGRÉGÉ JEANSELME A L'HOPITAL
BROCA (LABORATOIRE FRACASTOR).

LES SIGNES HUMORAUX
DE LA SYPHILIS

INTRODUCTION A L'ÉTUDE DES CONDITIONS
EXPÉRIMENTALES
DU TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

Président : M. LE PROFESSEUR PINARD

PARIS

LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS

19, RUE HAUTEFEUILLE, 19

1913

413



Digitized by the Internet Archive
in 2026

LES SIGNES HUMORAUX
DE LA SYPHILIS

*INTRODUCTION A L'ÉTUDE DES CONDITIONS
EXPÉRIMENTALES DU TRAITEMENT DE LA SYPHILIS*

UNIVERSITÉ DE PARIS, FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY
Professeurs	MM.
Anatomie.....	NICOLAS.
Physiologie.....	Ch. RICHET.
Physique médicale.....	WEISS.
Chimie organique et chimie générale.....	DESGREZ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.....	ACHARD.
Pathologie médicale.....	{ WIDAL.
	TEISSIER.
Pathologie chirurgicale.....	LEJARS.
Anatomie pathologique.....	PIERRE MARIE.
Histologie.....	PRENANT.
Opérations et appareils.....	Aug. BROCA.
Pharmacologie et matière médicale.....	POUCHET.
Thérapeutique.....	MARFAN.
Hygiène.....	CHANTEMESSE.
Médecine légale.....	THOINOT.
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie.....	LETULLE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	ROGER.
	{ GILBERT.
	DEBOVE.
Clinique médicale.....	{ LANDOUZY.
	CHAUFFARD.
	HUTINEL.
Maladies des enfants.....	G. BALLET.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'en- céphale.....	GAUCHER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	DEJERINE.
Clinique des maladies du système nerveux.....	{ DELBET.
	QUENU.
Clinique chirurgicale.....	{ RECLUS.
	HARTMANN.
Clinique ophtalmologique.....	D ^e LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.....	LEGUEU.
	{ BAR.
Clinique d'accouchements.....	{ PINARD.
	RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique.....	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile.....	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique.....	A. ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
BALTHAZARD.	DUVAL (Pierre).	LECENE.	OMBREDANNE
BERNARD (Léon)	GOUGEROT.	LENORMANT.	PROUST.
BRANCA.	GREGOIRE.	LEQUEUX	RATHERY.
BRINDEAU.	GUÉNIOT.	LERI.	RETTERER.
BROCA (André).	GUILLAIN.	LÉPER.	RICHAUD.
BRUMPT.	JEANNIN.	MACAIGNE.	ROUSSY.
CAMUS (Jean).	JOUSSET (André).	MAILLARD.	ROUVIÈRE.
CARNOT.	LABBE (Marcel).	MORESTIN.	SCHWARTZ.
CASTAIGNE.	LAIGNEL - LA -	MULON.	SICARD.
CHEVASSU.	VASTINE.	NICLOUX.	TERRIEN.
CLAUDE.	LANGLOIS.	NOBECOURT.	TIFFENEAU.
COUVELAIRE.		OKINCZYC.	ZIMMERN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

N°

THÈSE

Année 1913

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

M. Arthur VERNES

Né à Paris, le 16 Juillet 1879

Ancien interne en médecine des Hôpitaux de Paris

TRAVAIL DES SERVICES ET LABORATOIRES DU D^r SABOURAUD
(LABORATOIRE MUNICIPAL DE LA VILLE DE PARIS A L'HOPITAL
SAINT-LOUIS) ET DU PROFESSEUR AGRÉGÉ JEANSELME A L'HOPITAL
BROCA (LABORATOIRE FRACASTOR).

LES SIGNES HUMORAUX
DE LA SYPHILIS

INTRODUCTION A L'ÉTUDE DES CONDITIONS
EXPÉRIMENTALES
DU TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

Président : M. LE PROFESSEUR PINARD



PARIS

LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS

19, RUE HAUTEFEUILLE, 19

1913

A mon Président de Thèse :

M. LE DOCTEUR A. PINARD

Puériculteur

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine.

A mes Maîtres
en Dermatologie et Syphiligraphie :

- M. LE DOCTEUR L. BROcq.
M. LE DOCTEUR L. DE BEURMANN.
M. LE DOCTEUR R. SABOURAUD.
M. LE DOCTEUR E. JEANSELME.
M. LE DOCTEUR J. DARIER.
M. LE DOCTEUR L. HUDELO.

A M. LE DOCTEUR GONTRAND LÉO

A mes autres Maîtres dans les hôpitaux de Paris :

MM. LUCIEN GALLIARD.

LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CH. MONOD, de l'Académie
de Médecine.

FERNAND BEZANÇON, Professeur agrégé.

LE PROFESSEUR TERRIER (*in memoriam*).

GOSSET, Professeur agrégé.

A. BRAULT.

LE PROFESSEUR QUÉNU.

LE PROFESSEUR BRISSAUD (*in memoriam*).

J.-A. SICARD, Professeur agrégé.

ENRIQUEZ.

MERKLEN (*in memoriam*).

GEORGES BROUARDEL.

LOUIS GUINON.

VILLEMIN (*in memoriam*).

PIERRE FREDET.

J. ROUBINOVITCH.

A. BOISSARD.

LE PROFESSEUR GAUCHER.

P. RAVAUT.

P. ÉMILE WEIL.

LES PROFESSEURS AGRÉGÉS : R. PROUST, LENOR-
MANT, LECÈNE, OMBREDANNE, F. TERRIEN,
ROUSSY, LAIGNEL-LAVASTINE, CAMILLE SAU-
VAGE, GOUGEROT.

A mes Maîtres dans les laboratoires :

MM. METCHNIKOFF, BORREL, à l'Institut Pasteur.

J. JOLLY, au Collège de France.

LES SIGNES HUMORAUX DE LA SYPHILIS

AVANT-PROPOS

Aujourd'hui encore la syphilis est traitée traditionnellement par des procédés aveugles. Depuis quatre siècles on a jugé l'état d'un syphilitique par ses seules lésions apparentes. Les procédés expérimentaux d'aujourd'hui montrent qu'en dépit de la disparition des signes visibles de la maladie le plus souvent elle continue à vivre sournoisement dans l'organisme du malade ; en outre l'insuffisance des moyens thérapeutiques employés contre elle et la lenteur avec laquelle on peut conjurer ses accidents, même lorsqu'on les voit, lui permettent encore aujourd'hui de se reproduire avec une fréquence effroyable.

Cependant la syphilis apparente n'est que l'ombre de la syphilis réelle, et c'est pour cela que nous voyons tant de syphilitiques mourir par le cerveau, le cœur, les artères, les reins, d'autant de manières qu'il y a d'organes, mourir par le tabès, la paralysie générale, contaminer leur descendance, faire des morts-nés, des avortons, des criminels.

Neuf fois sur dix le syphilitique apparemment guéri reste un syphilitique latent et cela par ce qu'on s'est toujours basé

sur les localisations superficielles et apparentes pour diriger le traitement. Maintenant le laboratoire a fait la preuve qu'il peut déterminer ce qui reste de syphilis active, même chez un syphilitique apparemment sain. Donc le laboratoire et la clinique doivent envisager d'une nouvelle façon le problème social qu'est la prophylaxie et la guérison de la syphilis. Avant la découverte de ces procédés le clinicien traitait à l'aveugle, aujourd'hui il traite comme un homme qui voit. Sans doute ce qu'il suffisait au médecin de savoir autrefois pour traiter un syphilitique nous paraît bien insuffisant aujourd'hui.

Les réactions qui permettent d'apprécier ce qui reste de syphilis active chez un syphilitique latent restent parmi les plus délicates, et, mal faites ou employées sans discernement, elles peuvent conduire à des erreurs thérapeutiques graves. Elles exigent un apprentissage et une expérience pratique considérable, une dépense de temps énorme, une installation matérielle parfaite, et c'est parce que les recherches à leur sujet n'ont pas réuni toujours toutes ces conditions, que nous avons lu tant de documents contradictoires sur une question qui, mieux étudiée, conduit dès à présent à des conclusions nettes, simples et positives.

Montrer qu'il en est ainsi est l'objet même de ce mémoire ; il s'adresse à ceux qui seront médecins, qui doivent savoir comment on doit désormais traiter un syphilitique et non pas comment on le traitait il y a dix ans, et aussi aux médecins qui savent comment on le traitait il y a dix ans et qui ne savent pas comment on doit le traiter aujourd'hui.

* *

Les règles médicales que je me propose d'établir résultent

de la combinaison de trois séries de recherches : recherches sur le Wassermann, recherches sur la ponction lombaire, recherches sur le médicament d'Ehrlich.

Les conditions techniques de chacune sont assez délicates pour que je me réserve de les détailler ailleurs et séparément. Mais de l'étroite combinaison des trois séries de recherches résultent des règles de conduite très strictes. Ici j'en résumerai les grandes lignes, tout simplement.

On apprendra pas ici à faire un Wassermann ou à faire une ponction lombaire, mais on apprendra ce qu'on doit demander au Wassermann et à la ponction lombaire. On ne trouvera point ici l'histoire détaillée de plusieurs centaines de malades, mais on verra sur quoi repose une réelle observation de la syphilis comme il m'a été donné de le vérifier au cours de l'étude approfondie de quatre mille réactions de Wassermann pour des malades observés cliniquement ou traités par moi et systématiquement soumis à la ponction lombaire.

On verra notamment :

1° Comment la réaction de Wassermann sous la forme que je lui ai donnée peut servir à doser ce qui reste de syphilis active, même chez un syphilitique apparemment sain ;

2° Comment l'examen du sang doit être complété par l'étude du liquide céphalo-rachidien et pourquoi il faut étudier parallèlement dans ce liquide céphalo-rachidien : 1° l'albumine ; 2° la lymphocytose ; 3° la réaction de Wassermann, chacune de ces trois réactions pouvant exister dans un même liquide céphalo-rachidien seule et indépendamment des deux autres ;

3° *Comment le 606 d'Ehrlich — prototype de médicament anti-syphilitique — doit être manié pour donner autre chose qu'une guérison apparente.*



Je me suis élevé ailleurs contre les résultats abusifs, endossés par le Wassermann, consacrés par des fautes de technique, et avec M. Sabouraud (1) j'ai montré l'influence personnelle de l'opérateur sur le sens de cette réaction.

En voici un exemple entre mille :

En 1910, avec M. Sabouraud, j'étudiais le Wassermann chez les peladiques. Et nos recherches montraient que la pelade chez le syphilitique n'est ni plus ni moins fréquente, à peu de choses près, que chez le non-syphilitique. Le laboratoire dermatologique d'un pays voisin, discutant nos résultats, nous fîmes avec ce laboratoire l'échange des divers sérums. De part et d'autre les résultats du Wassermann étaient parfaitement divergents. Par la pelade on trouvait au laboratoire étranger 50 o/o Wassermann positifs, chez nous seulement 10 o/o. Notre contradicteur contestait si énergiquement nos résultats, incriminant tour à tour ceci ou cela dans nos expériences, que je me crus obligé de les recommencer un très grand nombre de fois. Contrôlés de diverses façons, mes résultats étaient toujours identiques. Bref ce jeu durait depuis longtemps, l'ami étranger restant sur ses positions sans admettre qu'il pût se tromper, lorsque je lui adressai chaque sérum de Paris divisé et réparti comme s'il provenait de malades différents. Aussitôt les réponses se mirent à différer continuellement pour divers tubes de même sérum qui, sous des étiquettes différentes, étaient à la fois déclarés positif et négatif!...

On ne m'en voudra pas de rappeler ce souvenir, en raison

(1) *Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, mai 1911.

de l'usage abusif d'une quantité de faits inexacts mis sur le compte de la méthode de Wassermann. Croirait-on significative sans conditions une méthode où la moindre faute de l'opérateur aboutit inévitablement à l'un de ces deux risques : faire croire au syphilitique qu'il ne l'est pas, ou empoisonner la vie du non-syphilitique ? L'erreur médicale a trouvé toujours dans l'ignorance du laboratoire de lamentables prétextes. Le Wassermann en tous milieux provoque aujourd'hui des énormités. Et notre confrère, dans une communication ultérieure sur la signification du Wassermann, se montrait circonspect, disant quelles contradictions peuvent en résulter d'opérateur à opérateur. En un sens il avait raison de douter. Mais depuis nous lui avons prouvé que si la réaction de Wassermann est par essence une opération délicate, une technique rigoureuse suffit à en écarter les risques d'erreur.

J'ai commencé à m'occuper du Wassermann en 1908, alors interne de M. Brocq, puis interne de M. de Beurmann. Mais c'est une parfaite installation matérielle au laboratoire de M. Sabouraud qui m'a réellement permis d'établir et de poursuivre auprès de M. Sabouraud à l'hôpital Saint-Louis les conditions de ma technique pour le dosage colorimétrique de la sensibilisatrice syphilitique. Bientôt mes expériences de dosages furent appliquées principalement aux syphilitiques du service de M. Jeanselme, dont j'étais devenu l'interne. Avec M. Jeanselme (1) j'ai publié des courbes et des exemples qui démontraient la valeur de ma technique de dosage et je me suis expliqué sur son utilisation pratique en insistant tout particulièrement sur l'absolue nécessité, pour le traitement, de la combinaison : Wassermann et ponction lombaire (2).

(1) *Paris médical*, 2 mars 1912 et 29 mars 1913.

(2) *Société médicale des hôpitaux*, 7 mars 1912.

CHAPITRE PREMIER

LE POISON SYPHILITIQUE

La syphilis, alors même qu'elle ne se manifeste par aucun signe extérieur, déverse dans le torrent circulatoire un poison spécial. La réaction de Wassermann indique si ce poison est présent ou absent. Positive ou négative elle donne un résultat également visible, grâce aux globules sanguins qu'on y introduit comme réactif colorant. Si l'humeur examinée contient le poison syphilitique, les globules rouges ne peuvent se dissoudre dans le mélange où ils restent *en suspension* et si on centrifuge le tube qui les contient ils s'amassent au fond, et le liquide surnageant redevient comme de l'eau claire. Mais si le liquide examiné ne contient point de poison syphilitique, les globules rouges sont détruits par hémolyse, leur pigment est maintenant *en solution* dans le mélange et le tube centrifugé montre un liquide rouge limpide.

Pour ceux qui l'ignorent encore, je dois rappeler en vertu de quelles conditions délicates l'absence d'hémolyse dans la réaction de Wassermann, indique la présence du poison syphilitique.

La réaction de Wassermann utilise d'une façon fort ingénieuse le système hémolytique de Bordet et Gengou, dont voici le principe :

Lorsqu'on injecte à un animal — par exemple à un lapin — des globules sanguins d'une autre espèce, — par exemple des globules de sang du mouton, — ce lapin fournit bientôt un sérum capable d'hémolyser les globules sanguins d'espèce mou-

ton. Une préparation spéciale est donc nécessaire pour obtenir un sérum hémolytique antiglobules de mouton. Cette préparation a pour but de faire apparaître dans les humeurs du lapin une substance particulière provoquée directement par les globules de mouton et dont l'action sur ces derniers est tout à fait spécifique ; c'est la *sensibilisatrice hémolytique antimouton* qui donne au sérum de lapin préparé son activité hémolytique, en présence d'une autre substance du sérum, le *complément* ou alexine.

Ceci n'est qu'une application particulière de la découverte fondamentale de Bordet et Gengou.

La loi de Bordet et Gengou veut que toute une série de substances albuminoïdes introduites dans un organisme auquel elles sont étrangères s'y comportent comme un poison d'espèce particulière, créant dans cet organisme un contrepoison spécifique ; l'être vivant — le mammifère supérieur tout au moins — maintenant son individualité par des réactions humérales d'espèce contre espèces.

Ainsi en est-il avec nombre de cellules ou même de substances d'origine cellulaire, introduites par effraction dans un organisme vivant : « Un anticorps est provoqué dans un organisme par l'introduction d'un antigène. »

Et l'anticorps se fixe sur le poison antigène et le neutralise. Or, l'anticorps agit en raison de deux éléments également indispensables à la fixation : la *sensibilisatrice* (1), qui est l'anticorps proprement dit, spécifique de l'antigène et le *complément*, qui ne l'est pas et que tout sérum contient (2).

Le complément en effet est un élément normal de tout sérum.

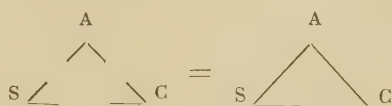
(1) Ehrlich a donné aux sensibilisatrices le nom d'*ambocepteur* à cause de leur rôle de trait d'union que montre la note 1 de la page 16. C'est un nom qu'il faut connaître parce qu'il est fréquemment employé.

(2) Pour étudier et manier séparément la sensibilisatrice et le complément, on chauffe 20 minutes à 55 centigrades le sérum qui contient les deux : la *sensibilisatrice* (thermostable) reste et le complément (thermolabile) est détruit. Le complément est fourni séparément par du sérum de cobaye neuf.

Son activité s'éveille si un contrepoison apparaît (sensibilisatrice). Il le *complète* en lui donnant par association sa valeur d'anticorps actif. Le rôle du complément dans l'immunité est donc immense.

L'acte de défense de l'organisme peut se décomposer ainsi : la sensibilisatrice se porte sur l'antigène, le *sensibilise* et le rend vulnérable. Cet antigène sensibilisé éveille l'activité du complément qui se porte sur lui, s'y combine et le détruit. Les trois éléments distincts se sont mutuellement conjoints et combinés. Le complément reste soudé à l'antigène par sa sensibilisatrice (déviation du complément).

« La réaction de Bordet peut donc être représentée schématiquement par un triangle. L'angle supérieur est l'antigène, un angle inférieur : la sensibilisatrice correspondante, et l'autre le complément qui est banal. Quand ces trois angles sont mis en présence, ils s'unissent et le triangle est fermé :



Telle est la réaction sur laquelle sont basées toutes les recherches de séro-diagnostic ; qu'on mette en présence des vibrions cholériques (antigène) avec du sérum chauffé d'un cholérique (sensibilisatrice) et du sérum non chauffé de cobaye (complément), les bactéries seront dissoutes parce que les trois angles du triangle se soudent en perdant leurs propriétés distinctes. Le mélange a produit une combinaison (1). »

(1) Le schéma d'Ehrlich $\text{A} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \quad \quad \text{C} \end{array}$, dans lequel A est l'antigène, S la sensibilisatrice et C le complément, est plus exact que le précédent, parce que c'est le complément qui est destructeur de l'antigène, la sensibilisatrice étant le trait d'union nécessaire entre l'antigène et le complément. Mais le schéma triangulaire nous a paru faciliter la compréhension du phénomène à ceux qui ne sont pas familiarisés avec ces questions.

R. SABOURAUD et A. VERNES — de la réaction de Wassermann appliquée aux peladiques (*Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, mai 1911).

Ce même triangle pourra représenter dans ses applications variées (bactériolyse pour les bactéries, hémolyse pour les globules sanguins, etc.) le phénomène fondamental de la fixation (ou déviation) du complément défini par Bordet et Gengou.

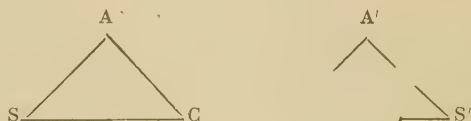
On pouvait supposer qu'une culture de tréponèmes rendrait le sérodiagnostic de la syphilis aussi simple que celui du choléra par la réaction de Pfeiffer. On aurait vu les tréponèmes (1) de la culture mourir et se dissoudre en présence d'un sérum de syphilitique et rester vivant en présence d'un sérum non syphilitique. Comme il était impossible d'obtenir des cultures du tréponème de Schaudinn, Wassermann (2) imagina un autre moyen d'appliquer à la syphilis le phénomène de Gengou et Bordet. Wassermann, faute de culture, pensa réaliser l'antigène avec un foie d'hérédo-syphilitique mort-né. Ce foie contient une véritable purée de tréponème, il en fit un extrait. L'extrait d'antigène mis en présence du sérum syphilitique chauffé (sensibilisatrice) et du sérum frais de cobaye (complément) devait consommer ce complément, mais refuser au contraire le complément qu'on lui offrait si le sérum de malade examiné dans le mélange n'était pas syphilitique; puisque, en effet, pour la fixation du complément sur l'antigène, il faut absolument la sensibilisatrice de cet antigène sans laquelle les trois angles du triangle restent libres. *Mais alors le complément resté libre pouvait resservir contre un deuxième antigène.* Wassermann en profita pour mettre en dernier lieu dans le mélange comme deuxième antigène des hématies de mouton et du sérum hémolytique anti-mouton chauffé (sensi-

(1) En 1905, Schaudinn et Hoffmann ont découvert l'agent pathogène de la syphilis : le *treponema pallidum*.

(2) A. WASSERMANN, A. NEISSER u. C. BRUCK, Eine sero-diagnostische Reaction bei syphilis. (*Deutsche med. Wochenschrift*, 1906, p. 745.)

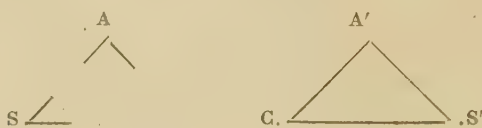
A. WASSERMANN, A. NEISSER, C. BRUCK u. SCHUCHT, *Zeitschrift f. Hygiene*, Bd. LV, 1906, Heft, 3.

bilisatrice du deuxième antigène). Ces globules rouges sensibilisés devaient montrer ce qu'avait été la première moitié de l'expérience. Le *Wassermann positif* donnant le schéma suivant montrant que la première réaction s'étant faite la seconde ne se fait pas.



Si la première réaction s'est produite, il ne reste plus de complément libre, la deuxième réaction ne se produira pas. Il n'y aura pas d'hémolyse et le liquide centrifugé restera clair comme de l'eau avec les globules rouges réunis en un culot au fond du vase.

Le *Wassermann négatif* donnant au contraire ce schéma où l'on voit que la seconde réaction peut se faire parce que la première n'a pas eu lieu :



Le premier triangle ne s'est pas fermé, le complément est resté libre et venant rejoindre les deux angles du second triangle le fermera. L'hémolyse se produira donc et le mélange, qui était rouge trouble, deviendra rouge cerise et très clair.

L'expérience se passe en petits tubes, dans l'eau salée isotonique au sérum sanguin (solution de chlorure de sodium à 8,5 o/o) ; on introduit successivement, au moyen de pipettes fines graduées, l'extrait d'antigène syphilitique, le sérum de malade chauffé vingt minutes à 55° et une quantité juste suffisante de sérum frais de cobaye ; le mélange bien agité est mis à l'étuve à 37°, pour la première phase de la réaction. Au bout d'une heure environ on retire les tubes de l'étuve pour introduire les globules rouges et le sérum hémolytique

chauffé à 55°; on remet à 37° pour la seconde phase. Puis on lit les résultats après centrifugation.

Ainsi le globule rouge avide de complément devint l'indicateur coloré de la réaction de Wassermann et la réaction de Wassermann comporte en réalité deux réactions dont la deuxième, par sa coloration, mesure ce qu'a été la première.

L'idée de Wassermann se vérifia parfaitement et l'extrait de foie syphilitique convenablement préparé fut reconnu bon comme antigène syphilitique. Mais on s'aperçut bientôt que, par un hasard véritablement singulier, la propriété active de l'extrait de foie ne provenait point du tréponème mais des substances complexes produites au cours de la préparation du foie à tel point qu'il fut possible d'obtenir des effets d'une même activité sur la sensibilisatrice syphilitique avec d'autres extraits que ceux d'organes syphilitiques. C'est ainsi qu'on put préparer un antigène pour la réaction de Wassermann, par exemple avec du cœur humain non syphilitique. Wassermann avait donc découvert indirectement, par le moyen détourné de sa première hypothèse, qu'il existe des substances étrangères à la syphilis dont la curieuse propriété est : 1° *d'être sensibilisées par les humeurs syphilitiques*; 2° *de fixer le complément suivant la loi des antigènes*.

Cette découverte inattendue n'eut que d'utiles conséquences. Elle ajouta un progrès à l'étude des principes sensibilisants des humeurs syphilitiques, le cadre théorique de la réaction de Wassermann s'élargit. On put même tenter d'expliquer son mécanisme intime, par comparaison avec certaines réactions physico-chimiques d'ordre connu (1). Sans doute les substances du sérum, sensibles au Wassermann, ne pouvaient plus être confondues avec un anticorps de la loi de Bordet, mais elles

(1) A ceux qui voudraient se faire une idée de ces phénomènes, je ne saurais trop conseiller la lecture du mémoire de M. Gengou sur l'adhésion moléculaire (*Archives internation. de Physiologie*, sept. 1908-avril 1909).

restaient au plus haut point, chez le syphilitique, l'œuvre par excellence du tréponème. Et comme dans l'état actuel de la science l'unique caractère évident de ces substances est de rendre l'antigène de Wassermann avide de complément suivant la loi des sensibilisatrices, la réaction de Wassermann dans toute sa complexité reste le seul moyen d'en prouver la présence.

Conclusion pour le poison syphilitique. —

Un poison spécial donne aux humeurs syphilitiques une fonction sensible dont le principe actif évident permet de reconnaître à l'examen des sérosités si le tréponème est à l'œuvre. Ce principe actif évident est celui d'une « sensibilisatrice » ; il confère aux humeurs syphilitiques leur caractère sérologique aujourd'hui fondamental. Mais la sensibilisatrice syphilitique — ainsi désignée par sa fonction dans nos expériences — représente une substance spéciale dont l'étude pratique se confond de toute façon avec celle du *poison syphilitique*.

En effet la substance sensible au Wassermann a pour caractère pratique — nous le verrons — d'être chez le syphilitique proportionnelle à l'infection. Et le dosage de la sensibilisatrice syphilitique va nous conduire directement à mesurer dans les liquides de l'organisme l'activité du tréponème.





CHAPITRE II

DOSAGE DE LA SENSIBILISATRICE SYPHILITIQUE

Entre ses deux résultats opposés d'hémolyse nulle et d'hémolyse totale, la réaction de Wassermann donne une série de résultats intermédiaires avec hémolyses partielles. Je les apprécierai toujours de 0 à 8 d'après l'échelle colorimétrique dont on voit ci-contre un essai de reproduction par la photographie en couleur.

Tout ce que j'ai pu faire de précis en matière de Wassermann je le dois au principe de cette échelle colorimétrique. Je l'ai construite avec la fuchsine acide et l'acide picrique, dont le mélange en proportions voulues reproduit les teintes que donne l'hémolyse des globules du sang. Et la gamme de teintes de 0 à 8 telle que je l'ai fixée en 1910 au laboratoire de M. Sabouraud a été établie pour avoir des points de comparaison *fixes* appréciables sous une épaisseur donnée, à l'œil directement. Ainsi l'échelle étalon dont je me sers pour apprécier les teintes d'hémolyse dans la réaction de Wassermann note les différences que l'œil peut facilement percevoir entre le cas où l'hémolyse est nulle — teinte 0 — et le cas de l'hémolyse totale dans les conditions de l'expérience — teinte 8 — de telle sorte qu'il soit impossible à l'œil de commettre une erreur sur la position dans l'échelle de deux tubes successifs.

Formule de préparation pour l'échelle colorimétrique. — On prépare dans l'eau distillée :

1° Une solution de fuchsine acide de Grubler (saüere fuchsin) au millième; 2° une solution d'acide picrique au centième.

En partant de ces deux solutions, le liquide 8 est préparé suivant la formule :

Fuchsine acide à 1 p. 1000 dans l'eau distillée	10 centimètres cubes
Acide picrique à 1 p. 100 dans l'eau distillé.	10 centimètres cubes
Eau distillée.....	110 centimètres cubes

Ce liquide 8 donne la teinte 8 sous 13 millimètres d'épaisseur.
Par dilution dans l'eau distillée, il donne les teintes suivantes.

Ce liquide 8 situé au	$1/2$	$(1 + 1)$	donne ce liquide	7
—	—	$1/3$	$(1 + 2)$	— 6
—	—	$1/5$	$(1 + 4)$	— 5
—	—	$1/7$	$(1 + 6)$	— 4
—	—	$1/10$	$(1 + 9)$	— 3
—	—	$1/15$	$(1 + 14)$	— 2
—	—	$1/25$	$(1 + 24)$	— 1
—	—	$1/65$	$(1 + 64)$	— 0

Ce liquide 0 ne doit point en effet avoir la teinte de l'eau claire, puisque les tubes du Wassermann où il n'y a aucune hémolyse sont légèrement colorés par le jaune des sérums introduits dans l'expérience.

Les liquides 8, 7, 6, etc..., donnent les teintes 8, 7, 6, etc... sous une épaisseur de 13 millimètres.

N.-B. — Le mélange acide picrique fuchsine est d'un maniement délicat. Aux dilutions faibles, il vire au jaune si on y introduit la moindre trace de matière alcaline — il redevient rouge si on ajoute un peu d'acide. La verrerie employée doit être bien rincée à l'eau distillée. Les tubes de 13 millimètres de diamètre sont en cristal pour éviter une altération secondaire des teintes par la soude que contient le verre ordinaire. Pour la conservation des teintes, j'ajoute dans chaque tube deux gouttes de formol commercial, plus une goutte d'acide acétique cristallisable.

En effet le liquide syphilitique examiné peut ne contenir qu'une faible quantité de sensibilisatrice; dès lors une quantité correspondante de globules reste intacte dans la réaction. *Si les conditions de l'expérience sont rigoureusement réglées pour que seule puisse y varier la fonction sensible des liquides syphilitiques examinés, la quantité de globules intacts*

témoins (1). Et dans cet encadrement de témoins, les résultats inscrits horizontalement en regard du nom de chaque malade répondent verticalement à l'antigène qui les a fournis.

Ainsi la rangée verticale gauche donne les résultats obtenus avec un premier antigène (mon antigène XXX). Cet anti-

(1) Ou tout élément ayant part à la réaction, préparé, mesuré et titré par l'opérateur, est individuellement surveillé. Voici, détaché de mon cahier, le résumé de titrages que ces tubes témoins surveillent pendant l'expérience.

Titrages préliminaires pour le Wassermann du 27 juin 1912.

A. TITRAGE DU SYSTÈME HÉMOLYTIQUE

1. *Globules de mouton lavés*, d'une suspension dans l'eau chlorurée à 8,5 o/oo, préparée au 1/3 et rectifiée pour que 0, 1 de la suspension de globules donne exactement la teinte 8 par hémolyse dans 2 cmc. et demi d'eau pure = 0, 1.

2. *Complément*. Sérum de 2 cobayes qu'on vient de sacrifier dilué à 40 o/o = 0, 1.

Ambocepteur hémolytique. (Lapin anti-mouton n° 105) titré et dilué au 1/40 = 0, 1.

Les 3 éléments du système hémolytique sont mesurés pour être employés dans l'expérience chacun à la dose de 0, 1.

Le système est réglé pour donner ainsi l'hémolyse totale (H 8) en 15 minutes d'ex-tu-tu à 37° dans l'eau chlorurée à 8, 5 o/o dont q. s. pour faire 2 cmc et demi de liquide.

B. TITRAGE DES ANTIGÈNES

1° Antigènes XXX dilué au 1 o/o = 0, cmc 1.

2° — T. II — au 1/3 pour 0, 1.

3° — T. III — au 1/3 — 0, 1.

4° — Sauvage — au 1/2 — 0, 1.

5° — T. III bis pur — 0, 1.

6° — T. III dilué au 1/5 — 0, 1.

N. B. — Malgré son nom et son rôle l'extrait organique qui doit servir d'anti-gène, si bien qu'on puisse actuellement le préparer, se trouve être, en vertu même de son mode de préparation (extrait alcoolique de foie, de cœur, etc.), un mélange de nature complexe. La propriété antigénique de ce mélange est des plus variable. Il n'existe aucun moyen de savoir d'avance si le produit que l'on a préparé pour servir d'antigène sera bon ou mauvais. Les antigènes employés dans notre expérience ne sont pas tous nécessaires pour faire une réaction de Wassermann, mais c'est la réaction de Wassermann qui est nécessaire pour éprouver la valeur de tous les antigènes qui ne sont pas encore connus. De plus, bon ou mauvais, notre extrait d'antigène, par suite des substances étrangères qu'il renferme, devient inutilisable passé une certaine dose maxima. Cette dose limite maxima est celle qui est mesurée dans les expériences préparatoires de titrage pour servir ensuite dans la réaction de Wassermann ; et la concentration du produit est ramenée à la proportion voulue, pour que la dose utilisable d'antigène la plus grande possible soit sous volume fixe — occ, 1 dixième.

gène longtemps éprouvé joue dans l'expérience le rôle d'antigène sûr.

Avec lui je venais de pratiquer l'examen de 333 sérums, et toujours il m'avait donné dans la syphilis active 100 pour 100 de résultats positifs.

Dans la 4^e colonne verticale sont notés les résultats fournis par mon antigène Sauvage ; et, depuis, cet antigène, m'ayant servi pour 492 réactions exactement, a été reconnu bon pour remplacer l'antigène XXX épuisé. Voici donc deux antigènes dont le taux d'activité a toujours été de 100 pour 100 dans la syphilis.

Au contraire les autres antigènes employés durent laisser la place à d'autres dans mes expériences suivantes : on remarque en effet l'insuffisance de ces antigènes au point notamment où le résultat négatif H₈ (1) est souligné. Sans le contrôle des antigènes XXX et Sauvage on aurait dit : Wassermann négatif, ce qui aurait été complètement faux.

L'antigène T. I lui-même aurait semblé, d'après ce tableau, pouvoir être conservé comme bon antigène ; mais employé d'autre part pour le Wassermann de 280 sérums, dont 153 positifs (par les antigènes XXX ou Sauvage), n'a donné que 132 réactions positives au lieu de 153, il a donc manqué 21 fois sur 153, ne donnant par conséquent aux essais que 86 o/o de Wassermann positifs (étant désignées positives les teintes de 0 à 4 inclusivement).

L'antigène T. II éprouvé dans 40 réactions dont 19 positives avec XXX n'a indiqué que 16 positifs sur 19, soit 84 o/o.

L'antigène T. III put être éliminé immédiatement après avoir fourni les résultats pour les 17 sérums de notre tableau : 9 réactions positives seulement sur 12 positives par XXX et Sauvage, soit 75 o/o seulement.

Je dispose actuellement un centaine de tableaux semblables.

(1) H = hémolyse.

Toujours on y voit que la seule façon de vérifier la sensibilité d'un antigène est de le soumettre à des essais prolongés dans la réaction de Wassermann elle-même.

Rien ne saurait dispenser actuellement de ces observations nécessaires et multipliées. Tout antigène reconnu insuffisant doit être écarté immédiatement pour céder la place au suivant et la confiance que l'on peut accorder à l'antigène employé reste proportionnée à la somme des essais qu'il a subis.

Comment se fait-il que le Wassermann d'un sérum puisse être positif avec un antigène et négatif avec un autre antigène ? — Et pourquoi le premier antigène venu ne donnera-t-il par exemple que 75 positifs au lieu de 100 avec nos antigènes étalons ? — En voici la raison : lorsque la fonction sensible du sérum syphilitique est forte et si les autres conditions de l'expérience sont bien réglées, un antigène à fonction peu sensible suffit pour la révéler ; mais si la fonction sensible du sérum est faible, il faut pour la déceler un antigène hypersensible. En représentant par 10 la réaction positive du syphilitique, si l'activité du sérum égale 9, il suffira d'un antigène représentant 1 pour faire 10 ; mais il faudra 9 d'antigène si la fonction du sérum est seulement égale à 1.

*
* *

Les liquides syphilitiques ont dans la réaction de Wassermann une fonction active faible ou forte suivant qu'ils contiennent sous le même volume peu ou beaucoup de sensibilisatrice syphilitique.

A. *Humeurs syphilitiques riches en sensibilisatrices.* — J'entends par unité de sensibilisatrice syphilitique la plus petite quantité nécessaire pour donner dans les conditions de mes expériences une complète absence d'hémolyse — teinte 0 de l'échelle colorimétrique.

Exemple I. Chr.

La dose habituellement employée : 0,2 de sérum chauffé vingt minutes à 55°, donne dans la réaction de Wassermann la teinte 0 (H_0).

Par dilution dans l'eau chlorurée à 8,5 o/o — pour étudier sous un volume maniable les fractions de 0,2 =

$\frac{0,2}{2}$ donne H_0	$\frac{0,2}{5}$ donne H_0	$\frac{0,2}{8}$ donne H_0	$\frac{0,2}{12}$ donne H_0	$\frac{0,2}{25}$ donne H_2
$\frac{0,2}{3}$ — H_0	$\frac{0,2}{6}$ — H_0	$\frac{0,2}{9}$ — H_1	$\frac{0,2}{18}$ — H_0	$\frac{0,2}{50}$ — H_5
$\frac{0,2}{4}$ — H_0	$\frac{0,2}{7}$ — H_0	$\frac{0,2}{10}$ — H_0	$\frac{0,2}{20}$ — H_1	$\frac{0,2}{100}$ — H_8

La teinte 0 est encore obtenue dans la réaction de Wassermann avec la dix-huitième partie de 0,2 ; la teinte 1 apparaît dans le tube suivant.

Donc 0,2 de sérum Chr. contenaient 18 fois ce qu'il faut pour avoir H_0 , soit 18 à 19 unités de sensibilisatrice syphilitique.

Exemple II. Bri.

0,2 de sérum chauffé vingt minutes à 55° donne H_0 . Par dilution dans l'eau chlorurée =

$\frac{0,2}{2}$ donne H_0	$\frac{0,2}{5}$ donne H_0	$\frac{0,2}{8}$ donne H_0	$\frac{0,2}{12}$ donne H_1	$\frac{0,2}{25}$ donne H_3
$\frac{0,2}{3}$ — H_0	$\frac{0,2}{6}$ — H_0	$\frac{0,2}{9}$ — H_0	$\frac{0,2}{18}$ — H_2	$\frac{0,2}{50}$ — H_5
$\frac{0,2}{4}$ — H_0	$\frac{0,2}{7}$ — H_0	$\frac{0,2}{10}$ — H_0	$\frac{0,2}{20}$ — $H_{2\frac{1}{2}}$	$\frac{0,2}{100}$ — H_8

La teinte 0 est encore obtenue avec la dixième partie de 0,2 qui contenaient donc 10 fois ce qu'il faut pour avoir H_0 , soit 10 unités de sensibilisatrice.

Exemple III Lam.

0,2 de sérum chauffé vingt minutes à 55° donne H_0 . Par dilution dans l'eau chlorurée =

$\frac{0,2}{2}$ donne H_0	$\frac{0,2}{5}$ donne H_0	$\frac{0,2}{8}$ donne H_0	$\frac{0,2}{12}$ donne H_0	$\frac{0,2}{25}$ donne H_2
$\frac{0,2}{3}$ — H_0	$\frac{0,2}{6}$ — H_0	$\frac{0,2}{9}$ — H_0	$\frac{0,2}{18}$ — H_1	$\frac{0,2}{18}$ — $H_{3\frac{1}{2}}$
$\frac{0,2}{4}$ — H_0	$\frac{0,2}{7}$ — H_0	$\frac{0,2}{10}$ — H_0	$\frac{0,2}{20}$ — $H_{1\frac{1}{2}}$	$\frac{0,2}{20}$ — H_6

La teinte 0 est encore obtenue dans la réaction de Wassermann avec la douzième partie de 0,2 de sérum Lam. qui contenaient donc 12 fois ce qu'il faut pour avoir H_0 soit 12 unités.

Exemple IV. Vir.

0,2 de sérum Vir. chauffé vingt minutes à 55° donne le résultat de Wassermann H_0 . Par dilution dans l'eau chlorurée =

$\frac{0,2}{2}$ donne H_0	$\frac{0,2}{5}$ donne H_0	$\frac{0,2}{8}$ donne H_0	$\frac{0,2}{12}$ donne H_0	$\frac{0,2}{25}$ donne H_0
$\frac{0,2}{3}$ — H_0	$\frac{0,2}{6}$ — H_0	$\frac{0,2}{9}$ — H_0	$\frac{0,2}{18}$ — H_0	$\frac{0,2}{50}$ — H_3
$\frac{0,2}{4}$ — H_0	$\frac{0,2}{7}$ — H_0	$\frac{0,2}{10}$ — H_0	$\frac{0,2}{20}$ — H_0	$\frac{0,2}{100}$ — H_6

La vingt-cinquième partie de 0,2 donne encore H_0 et 0,2 de sérum Vir. contenaient au moins 25 unités de sensibilisatrice syphilitique.

Ces quatre expériences montrent comment, en introduisant dans la réaction de Wassermann des quantités décroissantes d'un sérum très actif, la teinte 0 disparaît avec la quantité où se trouve moins de l'unité; l'hémolyse se poursuivant progressivement H_1 , H_2 ... jusqu'à disparition complète d'action de la sensibilisatrice = teinte H_8 de la réaction de Wassermann négative.

B. Humeurs syphilitiques pauvres en sensibilisatrice.

— Si le sérum syphilitique examiné contient peu de substance active, la dose habituellement employée = 0,2 de sérum chauffé vingt minutes à 55°, ne pourra plus donner la teinte 0, mais

une teinte d'hémolyse d'autant plus éloignée de 0 qu'il y aura moins de sensibilisatrice dans les 0,2 de sérum pur.

Avec un tel sérum, il faudra pour obtenir la teinte 0 mettre des quantités plus grandes que 0,2 jusqu'au moment où le liquide soumis à la réaction de Wassermann aura atteint le volume nécessaire pour contenir au moins l'unité de sensibilisatrice syphilitique.

Cette opération sur l'emploi du sérum à doses croissantes présente un certain nombre de difficultés, car si l'on augmente sans précautions les doses de sérum chauffé vingt minutes à 55°, on éteint la fonction active du sérum au lieu de l'augmenter. Exemple :

Sérum Nav. chauffé vingt minutes à 55° (4 août 1911).

0,2	donnent au Wassermann la teinte.....	H ₁
avec 0,4	on obtient seulement la teinte.....	H ₃
avec 0,8	on obtient seulement la teinte.....	H ₄

Sérum Lac. chauffé vingt minutes à 55° (4 août 1911) chancre au 16^e jour (graphique 1).

0,2	donnent au Wassermann la teinte.....	H ₇
0,3	— — — — —	H ₅
0,4	— — — — —	H ₅
0,5	— — — — —	H ₅ ½
0,6	— — — — —	H ₆

Avec ces sérums Nav. et Lac. on voit qu'au-dessus de 0,2 de sérum de malade chauffé vingt minutes à 55° il arrive un moment où l'hémolyse augmente du fait de l'augmentation de sérum. D'où le sérum chauffé vingt minutes à 55° contient quelque chose qui peut à doses progressives contrecarrer l'action de la sensibilisatrice syphilitique : soit que la progression des doses de sérum exagère une propriété hémolytique spéciale

du sérum humain, — le sérum d'homme contient généralement en quantité minime une hémolysine, qui peut se comporter comme une sensibilisatrice hémolytique anti-mouton — soit que le complément humain non entièrement détruit par un chauffage de vingt minutes à 55° existe encore à l'état de traces négligeables dans 0,2, mais en quantité nuisible au delà de 0,2.

Reprenons le sérum Lac. au 8 août 1911. Le chancre est maintenant au 20^e jour et le Wassermann pratiqué sur 0,2 de sérum chauffé vingt minutes à 55° donne maintenant la teinte $H_{3\frac{1}{2}}$. Par augmentation de la dose de ce sérum Lac :

0,4 donnent seulement la teinte..... H_5
0,8 donnent également la teinte..... H_5

Mais si avant d'employer le sérum Lac. nous le mettons — après chauffage de vingt minutes à 55° — à l'étuve à 37° avec des hématies de mouton et si, au bout d'une heure par exemple, nous séparons les hématies par centrifugation pour utiliser le sérum surnageant, nous obtenons maintenant les résultats suivants :

0,2 du sérum chauffé vingt minutes à 55° donnaient..... $H_{3\frac{1}{2}}$
0,4 du même sérum préparé avec hématies de mouton donnent. $H_{4\frac{1}{2}}$
0,8 du même sérum préparé avec hématies de mouton donnent. H_4

Ainsi loin d'augmenter, l'hémolyse diminue maintenant du fait de l'augmentation de sérum, parce que la *préparation avec hématies a ôté du sérum ce qui y gênait* pour utiliser la sensibilisatrice à doses croissantes. Dès lors la fonction sensible augmente avec les doses de sérum.

Voici de ce fait un autre exemple :

Dol. 20 juillet 1911 (malade du graphique IV).

Avec le sérum chauffé 20 minutes à 55°				Avec le sérum chauffé 20 minutes à 55° et préparé avec hématies de mouton.			
0,2	donnent au	Wassermann	H_2	0,2	donnent au	Wassermann	H_2
0,4	—	—	$H_{2\frac{1}{2}}$	0,4	—	—	H_4
0,8	—	—	H_3	0,8	—	—	H_0

D'après ce dosage pour la sensibilisatrice du sérum Dol.
 0,2 avec H₂ contiennent moins de l'unité de sensibilisatrice (q.s. nécessaire pour H₀).
 0,4 avec H₁ contiennent encore une quantité plus petite que l'unité.
 0,8 avec H₀ contiennent, une fois au moins, l'unité de sensibilisatrice syphilitique.

* * *

La sensibilisatrice syphilitique se trouvant au sein des sérums de malades avec d'autres substances capables de gêner son emploi dans la réaction de Wassermann, je suis obligé de préciser ici certaines conditions d'emploi du sérum syphilitique.

Le sérum de malade, on le sait, doit être chauffé avant son introduction dans la réaction de Wassermann pour être privé du complément humain. Voici un exemple pour des sérums examinés trois jours après la saignée, qui rappelle cette condition fondamentale :

*Résultats du Wassermann pour les sérums syphilitiques
 examinés avec le même antigène chauffés et non chauffés
 à la dose de 0 cmc. 20*

	cc.		Témoins sérums
Chris....	0,20 sérum chauffé	5	8
	0,20 sérum non chauffé	8	8
Darc....	0,20 sérum chauffé	0	8
	0,20 sérum non chauffé	6 1/2	8
Cum...	0,20 sérum chauffé	2	8
	0,20 sérum non chauffé	6	8
Vauv....	0,20 sérum chauffé	6	8
	0,20 sérum non chauffé	8	8
Lebon...	0,20 sérum chauffé	6	8
	0,20 sérum non chauffé	8	8
Lang....	0,20 sérum chauffé	0	8
	0,20 sérum non chauffé	6	8

On voit par cette expérience que 0,2 de sérum humain non chauffé renferment, trois jours après la saignée, encore assez

de complément pour s'opposer au bon fonctionnement du Wassermann.

On se souvient que le complément, pour pouvoir être mesuré et titré séparément, est supprimé par chauffage dans le sérum des malades et remplacé par du sérum frais de cobaye. Le complément devant être introduit dans la réaction de Wassermann en quantité mesurée tout juste suffisante pour la neutralisation du premier antigène. Voici dans quelles proportions un excès de complément peut éteindre la réaction de Wassermann. (Voir le tableau I aux pages 33 et 34.)

Dans l'expérience relatée sur ces tableaux, chaque série A, B, C... etc., comporte un tube n° 4 sans antigène; il faut la complète hémolyse de ce tube (teinte H₈) pour témoigner du phénomène de Wassermann dans les trois tubes avec antigène de la même série. En A, la dose de complément est insuffisante; en C elle est assez forte; à partir de D elle est trop grande. En E, F..., etc., l'augmentation progressive de la dose de complément éteint le Wassermann pour le sérum examiné, moins rapidement qu'on ne pourrait s'y attendre *parce que la fonction active du sérum syphilitique examiné ici se trouve être particulièrement forte.*

Il est loin d'en être de même lorsqu'on fait la même expérience avec un sérum pauvre en sensibilisatrice comme dans l'exemple du tableau II, page 35.

TABLEAU I

TABLES Nos	SOLUTION de chlorure de sodium à 8,5 0/0	SOLUTION tirée d'antigène syphilitique	SÉRUM syphilitique chauffé 20' à 53° du malade P.	COMPLÉMENT sérum frais cobayé dilué au 1/4 d'eau chlorurée	AMBOCEPTEUR hémolytique anti-mouton titré	GLOBULES sanguins de mouton dilués et titrés	TEINTE D'HÉMOLYSE Notés de 0 à 8 d'après l'échelle colorimétrique où 0 = hémolyse nulle et 8 = hémolyse totale.
1	cc. 2	cc. 0,10	cc. 0,2	cc.	cc. 0,10	cc. 0,10	Teinte d'hémolyse H 0
2	id.	0,20	id.	{ par tube 0,10	id.	id.	Après centrifugation H 0
3	id.	0,30	id.		id.	id.	H 0
4	id.	0	id.		id.	id.	H 3 1/2
5	id.	0,10	id.	{ par tube 0,20	id.	id.	H 0
6	id.	0,20	id.		id.	id.	H 0
7	id.	0,30	id.		id.	id.	H 0
8	id.	0	id.		id.	id.	H 7 1/2
9	id.	0,10	id.	{ par tube 0,30	id.	id.	H 1
10	id.	0,20	id.		id.	id.	H 0
11	id.	0,30	id.		id.	id.	H 0
12	id.	0	id.		id.	id.	H 8
13	id.	0,10	id.	{ par tube 0,40	id.	id.	H 2
14	id.	0,20	id.		id.	id.	H 1
15	id.	0,30	id.		id.	id.	H 0
16	id.	0	id.		id.	id.	H 8
17	id.	0,10	id.	{ par tube 0,50	id.	id.	H 5
18	id.	0,20	id.		id.	id.	H 2
19	id.	0,30	id.		id.	id.	H 1
20	id.	0	id.		id.	id.	H 8

Fluve à 37° — 30 minutes.

Fluve à 37° — 1 h. 1/4.

TABLEAU I (suite)

TUBES N ^o	SOLUTION de chlorure de sodium à 8,5 0/0	SOLUTION tirée d'antigène asplastique	SÉRUM spécifique chaque tube de 1 cc. du malade P.	COMPLÉMENT sérum frais robuste antérieur à d'eau chlorurée	AMBOCEPTEUR anti-mouton tiré d'antigène	GLOBULES sanguins de mouton dilués et titrés	TEINTE D'HÉMOLYSE Notés de 0 à 8 d'après l'échelle colorimétrique où 0 = hémolyse nulle et 8 = hémolyse totale.
21	cc. 2	cc. 0,10	cc. 0,2	cc. par tube 0,60	cc. 0,10	cc. 0,10	Teinte d'hémolyse H 6 ¼ Aprécipitation H 2 ½ H 2 H 8
22	id.	0,20	id.	{ par tube 0,70	id.	id.	H 6 ¼
F 23	id.	0,30	id.		id.	id.	H 2
24	id.	0	id.		id.	id.	H 8
25	id.	0,10	id.	{ par tube 0,80	id.	id.	H 7 ½
26	id.	0,20	id.		id.	id.	H 7 ½
G 27	id.	0,30	id.		id.	id.	H 5
28	id.	0	id.	{ Complément pur par tube 0,30 pur	id.	id.	H 8
29	id.	0,10	id.		id.	id.	{ H 8 En 25 minutes } H 8 H 8
30	id.	0,20	id.		id.	id.	
H 31	id.	0,30	id.	{ par tube 0,40 pur	id.	id.	{ H 8 En 20 minutes } H 8 H 8
32	id.	0	id.		id.	id.	
33	id.	0,10	id.		id.	id.	
I 34	id.	0,20	id.	{ par tube 0,50 pur	id.	id.	{ H 8 En 15 minutes } H 8 H 8
35	id.	0,30	id.		id.	id.	
36	id.	0,10	id.		id.	id.	
J 37	id.	0,20	id.	{ par tube 0,50 pur	id.	id.	{ H 8 En 15 minutes } H 8 H 8
38	id.	0,30	id.		id.	id.	
39	id.	0,10	id.		id.	id.	
K 40	id.	0,20	id.	{ par tube 0,50 pur	id.	id.	{ H 8 En 15 minutes } H 8 H 8
41	id.	0,30	id.		id.	id.	

Elyve à 37° — 30 minutes.

Elyve à 37° — 1 h. 1/4.

TABLEAU II

TUBES Nos	SOLUTION de chlorure de sodium à 8,5 0/0	SOLUTION tirée d'antigène syphilitique	SÉRUM syphilitique chauffé à 55° du malade Co.	COMPLÈMENT sérum frais cobaye dilué à 40 0/0	Épreuve à 37° — 1 heure 1/4	AMPOCÉPTEUR hémolytique anti-mouton titré	GLOBULES sanguins de moutons dilués	Épreuve à 37° — 30 minutes	TENUE D'HÉMOLYSE notée de 0 à 8 d'après l'échelle colorimétrique ou 0 = hémolyse nulle et 8 = hémolyse totale
1	cc. 2	cc. 0,10	cc. 0,20	cc. 0,30	Épreuve à 37° — 1 heure 1/4	cc. 0,10	cc. 0,10	Épreuve à 37° — 30 minutes	Après centrifugation H 8 H 8 H 8 H 8
2	id.	0,20	id.	0,30		id.	id.		
3	id.	0,30	id.	0		id.	id.		
4	id.	0	id.			id.	id.		
5	id.	0,10	id.	0,20	Épreuve à 37° — 1 heure 1/4	id.	id.	Épreuve à 37° — 30 minutes	H 8 H 8 H 8 H 8
6	id.	0,20	id.			id.	id.		
7	id.	0,30	id.			id.	id.		
8	id.	0	id.			id.	id.		
9	id.	0,10	id.	0,10	Épreuve à 37° — 1 heure 1/4	id.	id.	Épreuve à 37° — 30 minutes	H 6 H 4 H 3 H 8
10	id.	0,20	id.			id.	id.		
11	id.	0,30	id.			id.	id.		
12	id.	0	id.			id.	id.		
13	id.	0,10	id.	0,05	Épreuve à 37° — 1 heure 1/4	id.	id.	Épreuve à 37° — 30 minutes	H 2 1/2 H 2 1/2 H 2 H 5
14	id.	0,20	id.			id.	id.		
15	id.	0,30	id.			id.	id.		
16	id.	0	id.			id.	id.		
17	id.	0,10	id.	0,033	Épreuve à 37° — 1 heure 1/4	id.	id.	Épreuve à 37° — 30 minutes	H 1 1/2 H 1 1/2 H 1 H 3
18	id.	0,20	id.			id.	id.		
19	id.	0,30	id.			id.	id.		
20	id.	0	id.			id.	id.		

En D et E il y a trop peu de complément pour la réaction de Wassermann : Le tube témoin sans antigène (n° 16 et n° 20) ne présente pas l'hémolyse totale H_8 . En C, la dose de complément est optima pour ce sérum à fonction faible dont le Wassermann, à plusieurs reprises, et dans les meilleures conditions possibles, donnait toujours le même résultat H_3 . En A et B les doses immédiatement supérieures à celle de la série C se traduisent pour ce sérum peu sensible au Wassermann par un résultat de Wassermann négatif. On voit comment, dans la réaction de Wassermann, il faut toujours mesurer exactement la quantité de complément.

Le complément doit être dosé par rapport à la sensibilisatrice hémolytique en tenant compte d'un phénomène compensateur particulier entre ces deux facteurs du système hémolytique.

En effet 1 de complément et 3 de sensibilisatrice hémolytique produisent l'hémolyse totale aussi bien que 3 de complément et 1 de sensibilisatrice hémolytique. Le rapport approximatif exprime que si l'on augmente un des éléments on peut diminuer l'autre au moins dans une certaine mesure. *Un* de complément peut être défini : la quantité minima qui est nécessaire pour donner l'hémolyse totale avec un excès de sensibilisatrice hémolytique ; et *un* de sensibilisatrice hémolytique représente de cette dernière la plus petite quantité nécessaire pour donner l'hémolyse totale en présence d'un excès de complément. Tout *complément* en trop étant nuisible, on doit profiter du pouvoir de compensation particulier aux deux éléments pour réduire la dose de complément en augmentant celle de la sensibilisatrice hémolytique dans une certaine proportion et en tenant compte de ce fait que le *complément* éminemment altérable perdra de son pouvoir au cours même des expériences. Il faut donc tenir compte de la durée des expériences et y utiliser un peu plus de l'unité de complément si l'on veut que celui-ci reste jusqu'à la fin en quantité suffisante.

Complément et sensibilisatrice ayant le pouvoir à certaines doses de se compenser réciproquement, je dois fournir au moins un exemple des phases successives de ce phénomène de compensation.

EXPÉRIENCE I

SOLUTION de chlorure de sodium à 8,5 0/0	COMPLÉMENT Sérum de cobaye au 1/20 employé à dose croissante	AMBOCEPTEUR hémolytique en excès	GLOBULÉS rouges dilués	RÉSULTATS
cc.	cc.	cc.	cc.	
1	0	1	0,1	H ⁰
0,9	0,1	id.	id.	H ¹ en 25 minutes.
0,8	0,2	id.	id.	H ⁵ id.
0,7	0,3	id.	id.	H ⁶ id.
0,6	0,4	id.	id.	H ⁷ 1/2 id.
0,5	0,5	id.	id.	H ⁸ id.
0,4	0,6	id.	id.	H ⁸ en 18 minutes.
0,3	0,7	id.	id.	H ⁸ en 17 id.
0,2	0,8	id.	id.	H ⁸ en 15 id.
0,1	0,9	id.	id.	H ⁸ en 11 id.
0,0	1	id.	id.	H ⁸ en 10 id.

En présence d'un excès d'ambocepteur hémolytique, la plus petite quantité nécessaire de complément frais dilué au 1/20 est plus grande que 0,4, inférieure ou égale à 0,5.

EXPÉRIENCE II

SOLUTION de chlorure de sodium à 8,5 0/0	COMPLÉMENT en excès sérum de cobaye pur	AMBOCEPTEUR hémolytique au 1/200 employé à dose croissante	GLOBULES rouges dilués	RÉSULTATS
cc.	cc.	cc.	cc.	
1,5	0,5	0	0,1	H ⁰ en 25 minutes.
1,4	id.	0,1	id.	H ⁰ id.
1,3	id.	0,2	id.	H ⁶ id.
1,2	id.	0,3	id.	H ⁸ en 18 minutes.
1,1	id.	0,4	id.	H ⁸ en 17 id.
1	id.	0,5	id.	H ⁸ en 16 id.
0,9	id.	0,6	id.	H ⁸ en 15 id.
0,8	id.	0,7	id.	H ⁸ en 11 id.
0,7	id.	0,8	id.	H ⁹ en 10 id.
0,6	id.	0,9	id.	H ⁹ en 5 id.
0,5	id.	1	id.	H ⁸ en 4 id.

En présence d'une dose beaucoup trop forte de complément, la plus petite dose nécessaire de sensibilisatrice hémolytique diluée au 1/200 est plus grande que 0,2, inférieure ou égale à 0,3.

EXPÉRIENCE III

SOLUTION de chlorure de sodium à 8,5 0/0	COMPLÉMENT sérum de cobaye au 1/20	AMBOCEPTEUR hémolytique au 1/20	GLOBULES rouges au 1/3	RÉSULTATS
cc.	cc.	cc.	cc.	<i>H^s en 20 minutes.</i>
1,4	0,5	0,1	0,1	H ^s id.
1,3	id.	0,2	id.	H ^s id.
1,2	id.	0,3	id.	H ^s id.
1,1	id.	0,4	id.	H ^s id.
1,	id.	0,5	id.	H ^s id.
0,9	id.	0,6	id.	H ^s id.
0,8	id.	0,7	id.	H ^s id.
0,7	id.	0,8	id.	H ^s id.
0,6	id.	0,9	id.	H ^s id. } (1)

La plus petite dose nécessaire de complément indiquée par l'expérience I donne l'hémolyse totale H₈ en présence de 0,1 de sensibilisatrice hémolytique diluée au 1/20.

EXPÉRIENCE IV

Par contre la plus petite dose d'ambocepteur hémolytique indiqué par l'expérience 2 donne l'hémolyse totale H₈, avec une quantité de complément dilué à 50 0/0 plus grande que 0,1, inférieure ou égale à 0,15 :

SOLUTION de chlorure de sodium à 8,5 0/0	COMPLÉMENT sérum de cobaye à 50 0/0	AMBOCEPTEUR hémolytique au 1/200	GLOBULES rouges dilués	RÉSULTATS
cc.	cc.	cc.	cc.	
1,60	0,10	0,30	0,10	H ^{71/2} en 20 minutes.
1,55	0,15	id.	id.	H ^s id.
1,50	0,20	id.	id.	H ^s id.
1,40	0,30	id.	id.	H ^s id.
1,30	0,40	id.	id.	H ^s id.
1,20	0,50	id.	id.	H ^s id.
1,10	0,60	id.	id.	H ^s id.
1	0,70	id.	id.	H ^s id.
0,90	0,80	id.	id.	H ^s id.
0,80	0,90	id.	id.	H ^s id.

(1) Lorsqu'on force les doses de certains sérums hémolytiques, loin d'hémolyser plus vite, les globules agglutinent au fond des tubes, refusant de se dissoudre si on ne les agite fort et souvent. C'est ce qui s'est produit dans notre expérience où les doses de sérum hémolytique croissent sans accélérer l'hémolyse. Le pouvoir agglutinant (agglutinine) peut, dans un sérum préparé, contrecarrer la sensibilisatrice hémolytique. Toutes les fois qu'on croit avoir affaire à un sérum agglutinant, il

Conclusions de ces quatre expériences.

L'hémolyse totale (H_8) est obtenue dans les quatre expériences successives si le complément varie approximativement de 5/20 à 15/20 (de 1 à 3) pourvu que l'ambocepteur hémolytique varie inversement de 1/20 à 0,3/20 (environ 3 à 1). Ce modèle d'expérience est choisi sur mon cahier entre d'autres; il montre pourquoi on prendra la dose la plus forte d'ambocepteur hémolytique (ici : 0,1 de la dilution au 1/20), et *un peu plus que la dose la plus petite de complément* (cette dose la plus petite étant ici 0,1 d'une dilution à 25 0/0).

Le sérum hémolytique de lapin préparé (ambocepteur hémolytique) possède une activité variable pour chaque lapin. Le complément (sérum frais de cobaye) possède au contraire un pouvoir assez régulier s'il provient d'un cobaye mâle fraîchement tué, pour que l'on puisse, après contrôle, l'employer à dose presque fixe dont la moyenne, = 0,1 de sérum de cobaye frais dilué à 40 0/0. C'est la dose que j'emploie le plus souvent en titrant par rapport à elle la dilution d'ambocepteur hémolytique dont il faudra employer 0,1 suivant le modèle suivant :

N° des Tubes	Solution de chlorure de Sodium à 8,5 0/0	Ambocepteur hémolytique à titrer		Complément sérum de cobaye à 40 0/0	Globules rouges dilués	RÉSULTATS
		cc.	cc.			
1	2	pur	— 0,1	0,1	0,1	Hémolyse totale en 4 minutes
2	id.	au $\frac{1}{5}$	— 0,1	id.	id.	Hémolyse totale en 5 minutes
3	id.	au $\frac{1}{10}$	— 0,1	id.	id.	Hémolyse totale en 8 minutes
4	id.	au $\frac{1}{15}$	— 0,1	id.	id.	Hémolyse totale en 10 minutes
5	id.	au $\frac{1}{20}$	— 0,1	id.	id.	Hémolyse totale en 15 minutes
6	id.	au $\frac{1}{25}$	— 0,1	id.	id.	Hémolyse totale en 23 minutes
7	id.	au $\frac{1}{30}$	— 0,1	id.	id.	Hémolyse totale en 25 minutes

faut l'essayer fortement dilué. On peut d'ailleurs écarter l'agglutinine par un court passage sur hématies, ces hématies étant ensuite séparées par centrifugation comme pour l'épuration du sérum syphilitique (page 30), mais en ayant soin de laisser les hématies dans le sérum agglutinant deux à trois minutes seulement.

L'hémolyse désirable doit se produire en un temps donné. Pour mes expériences je recherche habituellement dans ce titrage l'hémolyse totale (H_8) en 15 minutes ; elle correspond ici aux proportions du tube n° 5.

Le sérum de malades, devant par chauffage perdre son complément, ne peut être chauffé que très prudemment parce que la sensibilisatrice syphilitique n'est pas sans souffrir à 55°. Elle doit y être exposée le moins possible ; aussi faut-il à 55° détruire le complément dans le plus court temps nécessaire.

Voici les résultats d'une expérience où se trouvaient soumis comparativement, le sérum chauffé *vingt minutes* à 55°, le sérum chauffé *une heure* à 55° et le sérum chauffé à 55° pendant vingt minutes, puis préparé avec hématies de mouton.

ANTIGÈNE SAUVAGE 1/2,5	0 cc. 1 SÉRUM 0 cc. 2 chauffé 20 m. à 55°	0 cc. 1 SÉRUM 0 cc. 2 chauffé 1 heure à 55°	0 cc. 1 SÉRUM 0 cc. 2 chauffé 20 m. à 55° préparé avec hématies	TÉMOINS
Témoins antigènes :	8	8	8	8
Lav.....	8	8	8	8
Lecou.....	0	0	0	8
Le.....	8	8	8	8
Lacr.....	0	pas fait	1	8
Bid.....	1	5 1/4	2	8
Tabour ..	8	pas fait	8	8
M. Raff ..	7	8	8	8
M ^m . Raff ..	8	pas fait	8	8
Har	0	0	0	8
Vinc.....	8	8	8	8
Soli	8	8	8	8
Collig.....	8	8	8	8
Colli	0	1	1	8
Colil.....	8	8	8	8
Desr	8	8	8	8
Rut.....	6	8	8	8
Biv.....	0	0	0	8
Sage.....	0	0	0	8
Collig.....	8	8	8	8
Dego.....	2	pas fait	3	8
Porch.....	3 1/2	id.	5 1/2	8
Tipp.....	5	id.	5	8

Les résultats *vrais* sont dans la première colonne notés de 0 à 8 d'après l'échelle colorimétrique.

Dans la deuxième colonne, les résultats du Wassermann sont *altérés par un trop long chauffage* des sérums examinés.

Dans la troisième colonne les résultats du Wassermann sont *altérés par la préparation avec hématies* LORSQU'ON EMPLOIE SEULEMENT 0,2 DU SÉRUM.

Que s'est-il passé dans les sérums de cette troisième colonne ? 0, 2 de globules de mouton purs avaient été exposés pendant 30 minutes à 37° dans six centimètres cubes de chaque sérum de malade préalablement chauffé à 55°. Ces hématies, sensibilisables par toute hémolysine de fonction anti-mouton, ont dû absorber dans le sérum humain tout qu'il pouvait contenir de sensibilisatrice naturelle anti-mouton. Ces hématies, étant reprises par centrifugation après leur séjour dans le sérum de différents malades, ne peuvent cependant être utilisées séparément dans une autre expérience comme globules sensibilisés, car lorsqu'on veut les débarrasser de tout sérum adhérent par centrifugation dans l'eau chlorurée, alors qu'elles n'avaient subi aucune altération visible au sein même du sérum humain pur, elles hémolysent, en milieu chloruré au fur et à mesure qu'on y poursuit leur lavage. Les 0,2 d'hématies avaient donc trouvé — indépendamment de l'hémolysine spontanée du sérum humain — assez de complément dans six centimètres cubes de sérum d'homme chauffé 20 minutes à 55° pour hémolyser complètement (1).

Les hématies, nous le voyons, avaient réalisé une véritable épuration des sérums de notre troisième colonne d'expérience.

(1) Le sérum d'homme chauffé 20 minutes à 55° conserve des traces de complément réellement négligeables dans une dose de sérum de 0,2 et comme cette dose est la plus souvent employée dans la réaction du Wassermann, on a le plus grand soin d'arrêter au bout de 20 minutes le chauffage à 55° des sérums de malade qui doivent servir dans les expériences habituelles, — ceci pour concilier les besoins de l'inactivation avec les susceptibilités de la sensibilisatrice syphilitique, cette dernière n'étant pas du tout insensible au passage à 55°.

Et le sérum décanté aurait dû, semble-t-il, offrir toute garantie de sensibilité au Wassermann — dans l'éventualité surtout d'un excès d'hémolysine pour les sérums syphilitiques de l'expérience dont le résultat du Wassermann s'écarte de H_0 . On voit qu'il n'offre point cette garantie à la dose de 0,2. L'épuration du sérum entraînant directement une diminution de la fonction sensible; la préparation avec hématies est donc nuisible dans les conditions du Wassermann ordinaire, où il reste indispensable d'employer 0,2 de sérum de malade frais et chauffé exactement 20 minutes à 55°.

Il n'en est plus de même lorsqu'on veut augmenter d'une manière particulière la dose des sérums pauvres en sensibilisatrice, comme celui de *Rut* par exemple.

Ce sérum nous donnait au Wassermann vrai (première colonne de notre expérience) le résultat H_6 . Trois fois, notons-le, ce sérum nous donnait le même résultat dans trois séries de Wassermann différentes: H_6 le 19 septembre, H_6 le 17 octobre et H_6 le 30 octobre. Et ce sérum était d'un tabes confirmé avec ataxie, dont le liquide céphalorachidien donnait au même moment la triple réaction que voici: a) lymphocytose: 50 leucocytes par mm^3 de la cellule de Nageotte — dont lymphocytes 72 o/o. Grand mononucléaires: 10 o/o — polynucléaires 13 o/o; cellules à type de plasmazellen 5 o/o; b) albumine à flot: plus de 1 gr. 50 par litre; c) Wassermann positif H_0 .

Et le sérum *Rut* au lieu de H_6 avec 0,2 de sérum chauffé 20 minutes à 55° nous donne le même jour, dans une autre expérience:

1° chauffé 1 heure à 55°

	cc
H_8 pour	0,2
H_8 —	0,4
H_7 —	0,8
H_4 —	1,6

2° chauffé 20 minutes à 55° et préparé avec hématies.

	cc
H_8 pour	0,2
H_8 —	0,4
H_4 —	0,8
H_3 —	1,6

L'expérience comporte bien entendu des témoins sans antigènes, mais avec mêmes doses de sérum ayant tous donné l'hémolyse 8.

Si donc l'épuration des sérums entraîne l'examen sous un plus grand volume — puisque la sensibilisatrice s'y trouve réduite — elle devient l'unique moyen d'étudier les sérums pauvres bien au-dessus des doses ordinaires. Cependant la perte est plus grande pour le sérum trop longtemps chauffé que pour le sérum préparé avec hématies. D'où le choix que j'ai fait de ce dernier pour rendre plus sensible le Wassermann des sérums pauvres en forçant la dose ordinaire (comme pages 30 et 31 pour les sérums Lac. et Dol.)

Prélèvement des sérums. — On recueille le sang des malades par ponction aseptique de la veine médiane céphalique au pli du coude. Une compression circulaire du bras permet de la repérer au doigt quand elle est invisible. En dehors de cette veine, toute autre peut être choisie, mais les plus faciles à ponctionner ne sont pas les plus grosses, ce sont les plus fixes (1). L'aiguille aseptisée est montée sur un tube de caoutchouc de 5 centimètres, bien expurgé de l'eau où on l'a fait bouillir. Le sang est recueilli dans un tube à essai stérile. Après 20 minutes, le caillot coagulé adhère aux parois du tube ; on le décolle. Il se rétractera au fond du tube en laissant surnager le sérum. Pour aller vite on peut passer le tube à la centrifugeuse. Tout sérum devant servir à la réaction de Wassermann doit être *clair, non hémolysé, frais*. Aseptiquement prélevé, on peut le conserver quelques jours à la glacière, ou même le faire voyager s'il a été bien décanté.

(1) Pour les détails d'une bonne ponction veineuse, voir le texte et les figures de mon article avec M. Jeanselme sur la technique des injections intraveineuses de 606. *Journal des Praticiens*, n° 32, 1911.

CHAPITRE III

RAPPORT DE L'INFECTION SYPHILITIQUE A LA PRODUCTION DE SENSIBILISATRICE SYPHILITIQUE

Je viens d'esquisser la méthode qu'il faut suivre pour mesurer la sensibilisatrice syphilitique. Ses difficultés sont évidentes. Les conditions en sont tellement complexes que certains expérimentateurs peut-être les croiront sincèrement impraticables, doutant que l'on puisse concevoir entre les éléments de Wassermann — les plus contingents au monde — un équilibre uniforme.

Certes il en coûte beaucoup de peine pour maintenir d'un jour à l'autre le rapport uniforme des expériences, pour faire du séro-diagnostic de Wassermann *une méthode colorimétrique pour le dosage de la sensibilisatrice syphilitique*. Ce qui suppose une chaîne ininterrompue d'expériences où chacune, réglée par rapport aux autres, se trouve préparée des mois d'avance. Les expériences poursuivies de semaine en semaine depuis trois ans ont été menées de front avec la surveillance clinique des malades jointe à de minutieuses recherches pour la meilleure application du traitement. Mais ces expériences, si compliquées en elles-mêmes, m'ont permis d'établir entre l'infection syphilitique et la sensibilisatrice syphilitique un rapport extrêmement simple. Ce rapport, on va le voir, découle des recherches que je viens de résumer. Il repose sur ce fait que la sensibilisatrice syphilitique, de par ses fonctions, se comporte dans nos expériences comme une matière pondérable et

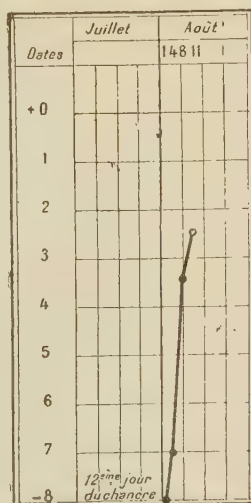
qu'en dépit de réelles difficultés expérimentales elle peut, comparativement d'un jour à l'autre, être dosée: d'où son évaluation journallement possible dans les humeurs du syphilitique; d'où l'étude méthodique de ses fluctuations au cours de l'infection syphilitique.

Les mouvements de la sensibilisatrice syphilitique.

Au moment du chancre infectant (premier foyer d'infection), la sensibilisatrice syphilitique fait son apparition dans le sang *avec un léger retard*. Le dosage colorimétrique étant pratiqué à intervalles réguliers sur 0,2 de sérum frais chauffé 20 minutes à 55°, il suffit de projeter en graphique les résultats obtenus — ces résultats étant notés de 0 à 8 grâce à l'échelle colorimétrique — pour voir combien le mouvement d'apparition de la sensibilisatrice se fait d'une manière régulière. Exemple : GRAPHIQUE I.

La ligne d'ascension régulière atteint H_0 (1) trente jours en moyenne après le début apparent de la syphilis.

Le Wassermann positif H_0 , si aucun traitement n'est intervenu, se fixe à H_0 suivant une ligne étale. En réalité, la sensibilisatrice syphilitique continue à monter pour atteindre un niveau situé au-dessus de H_0 . Mais au-dessus de H_0 les mouvements ne peuvent plus être enregistrés que dans les expériences plus compliquées où se trouvent dilués graduellement les 0,2 de sérum examiné (2).

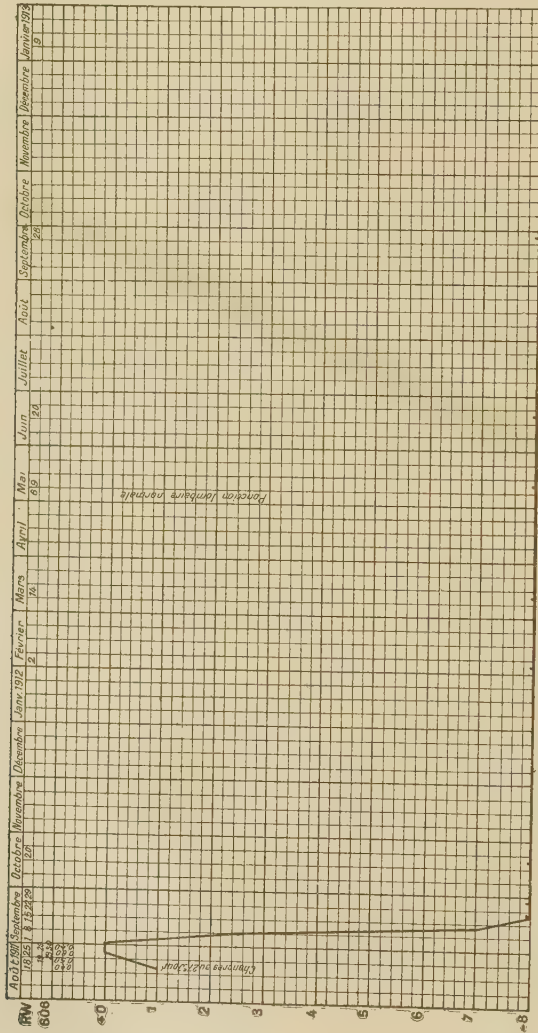


GRAPHIQUE I

(1) H = Hémolyse.

(2) Expériences de la page 27.

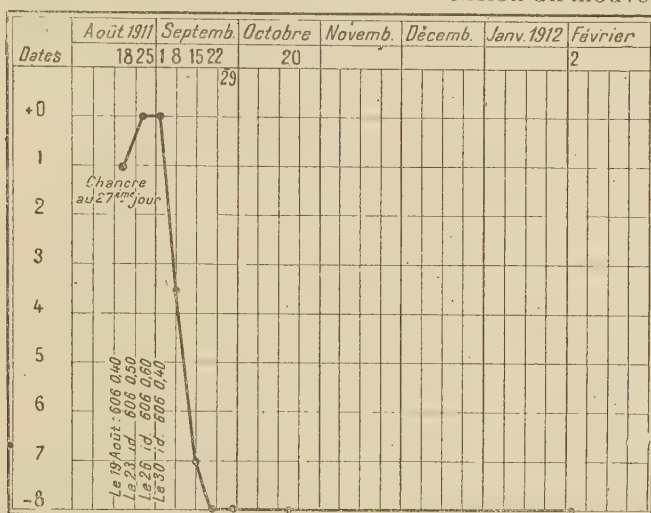
Aucun mouvement comparable à cette ascension précoce et régulière du Wassermann au début de la syphilis ne s'offrait à



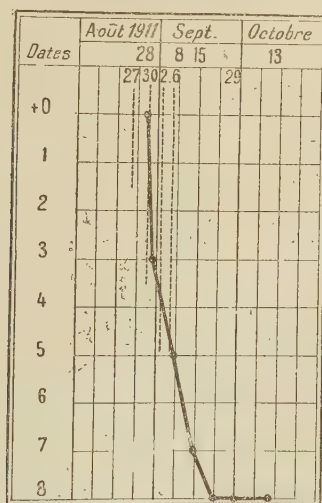
GRAPHIQUE II

nos expériences avant l'emploi du médicament d'Ehrlich. Le 606 d'Ehrlich nous a permis d'étudier la contre-partie de ce

premier mouvement ascensionnel de la sensibilisatrice syphilitique en substituant au mouvement d'ascension un mouvement



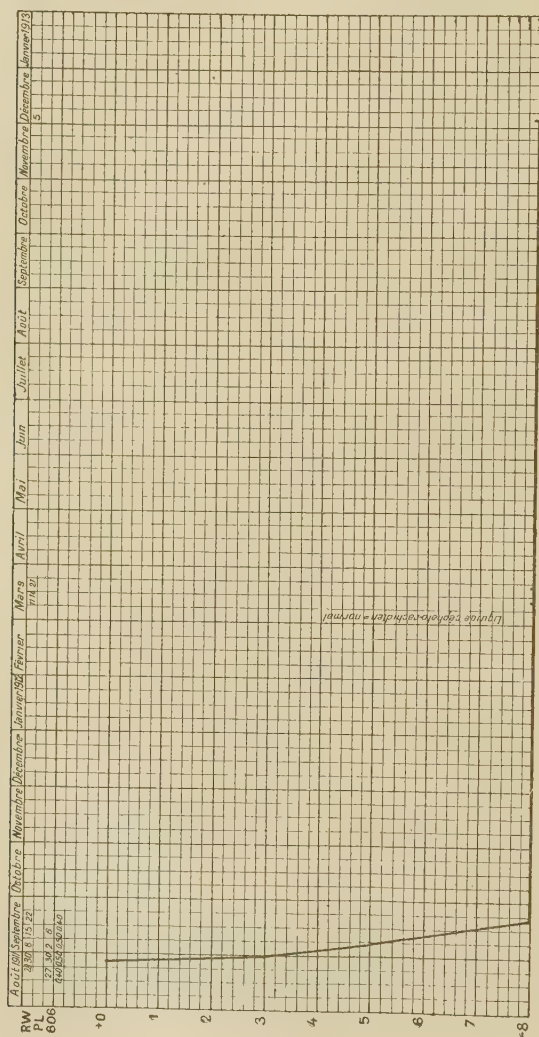
GRAPHIQUE II bis.



GRAPHIQUE III

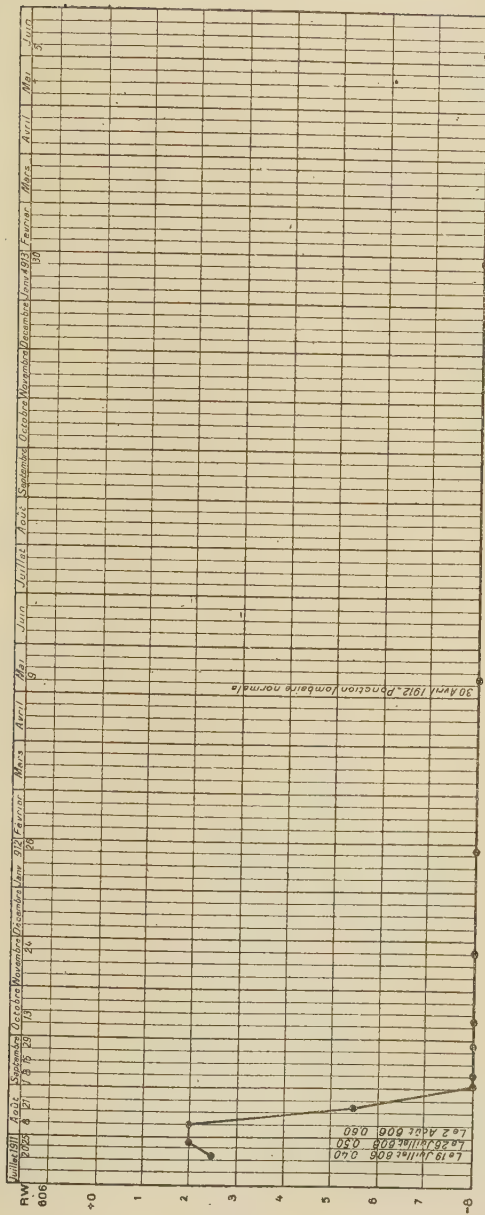
de descente (graphique II et II bis). L'action du traitement s'inscrit sur la courbe avec un retard. Plus le traitement est

massif plus la chute qu'il provoque se rapproche de la verticale (graph. III *bis*). Si le traitement intervient assez tôt, il



GRAPHIQUE III *bis*.

arrête la courbe en période d'ascension et provoque la descente. Plus le traitement est précoce et plus la descente empiète

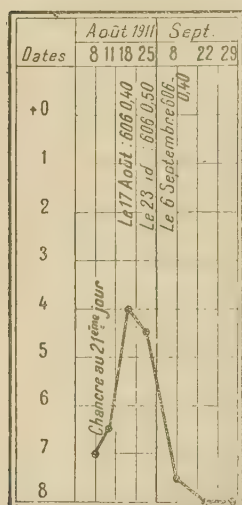


GRAPHIQUE IV (Syphilis primaire).

sur l'ascension (graphiques IV, V, VI, VII). Ainsi donc je dis : deux mouvements inverses très importants traduisent l'activité du tréponème et l'activité du traitement.

L'activité du tréponème correspond à la production de sensibilisatrice syphilitique qui augmente graduellement.

L'activité du traitement suspend la production de sensibilisatrice syphilitique qui lorsqu'elle n'est plus produite disparaît



GRAPHIQUE V

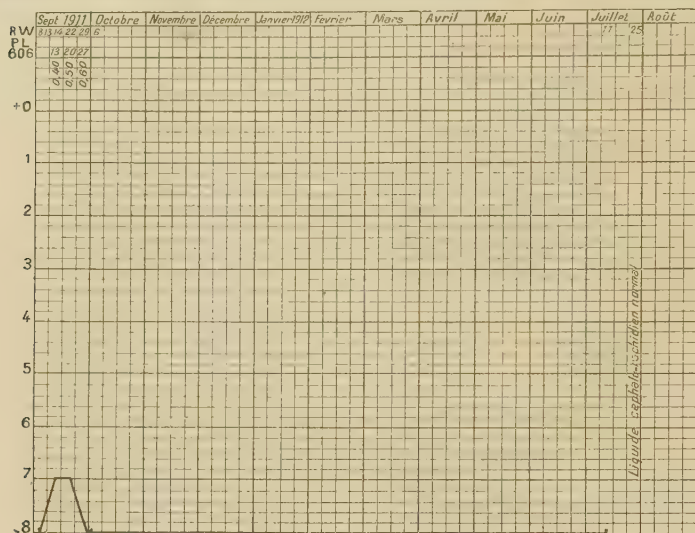
graduellement. La descente provoquée traduit l'action du traitement sur l'activité du ou des foyers, avec un retard, de même que l'ascension du Wassermann traduit l'activité du foyer avec un retard. Il faut donc un certain temps dans les deux cas pour qu'une modification locale de la syphilis soit reflétée indirectement par l'état de la sensibilisatrice syphilitique en circulation.

La chute du Wassermann n'est qu'un reflet de l'action du traitement sur les centres d'activité du tréponème. Si cette action est passagère, la sensibilisatrice réapparaît et le Wassermann remonte

bientôt, reflétant la reprise d'activité. Il en résulte une courbe qui dessine suivant le cas particulier un V ou un U (graphiques VIII et suivants).

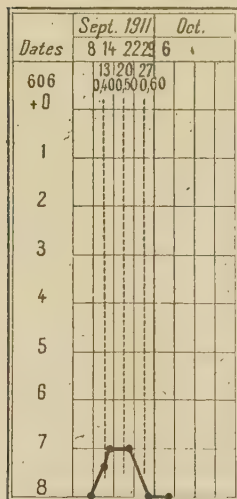
Il est de règle, après un traitement insuffisant par le 606, d'observer cette *courbe d'activité momentanément suspendue*. Pratiquées aux intervalles de temps voulus, les expériences de dosage donnent aux segments du tracé un aspect symétrique où le mouvement de reprise se produit graduellement et pour ainsi dire géométriquement *jusqu'au niveau d'où était parti le mouvement de chute*. A moins qu'un traitement ne survienne pendant la réascension du Wassermann, auquel cas on voit la

déterminées par nos expériences. Différents types d'oscillations



GRAPHIQUE VII (Syphilis primaire).

par traitement insuffisant peuvent être étudiés par le lecteur sur les graphiques suivants (graphiques IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI).



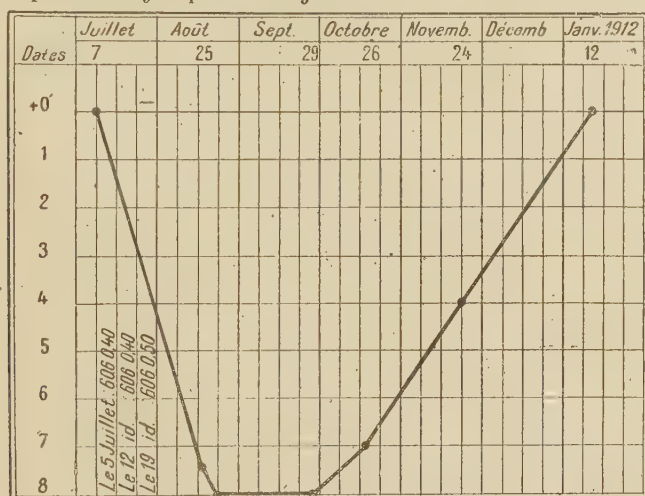
GRAPHIQUE VII bis.

Les oscillations du graphique XVI témoignent de trois effets successifs et momentanés sur une épididymite syphilitique qu'entourait la sérosité d'une volumineuse hydrocèle, avec dosage simultané de la sensibilisatrice dans l'hydrocèle et dans le sang en 23 expériences : chaque liquide étant examiné toujours à la dose de 0 cc. 2 et chauffé 20 minutes à 55° (1).

(1) Le liquide d'hydrocèle étudié dans le cas particulier à d'autres points de vue fut dosé à diverses reprises au point de vue du complément. Il en contenait uniformément la même quantité que le sang. Et il contenait comme le sang une petite quantité d'hémolysine — sensibilisatrice anti-mouton.

La courbe de l'hydrocèle coiffe, on le voit, la courbe du sang : à volumes égaux de sang et d'hydrocèle, la tension de la sensibilisatrice syphilitique est plus forte dans le liquide où baigne le foyer en activité (testicule).

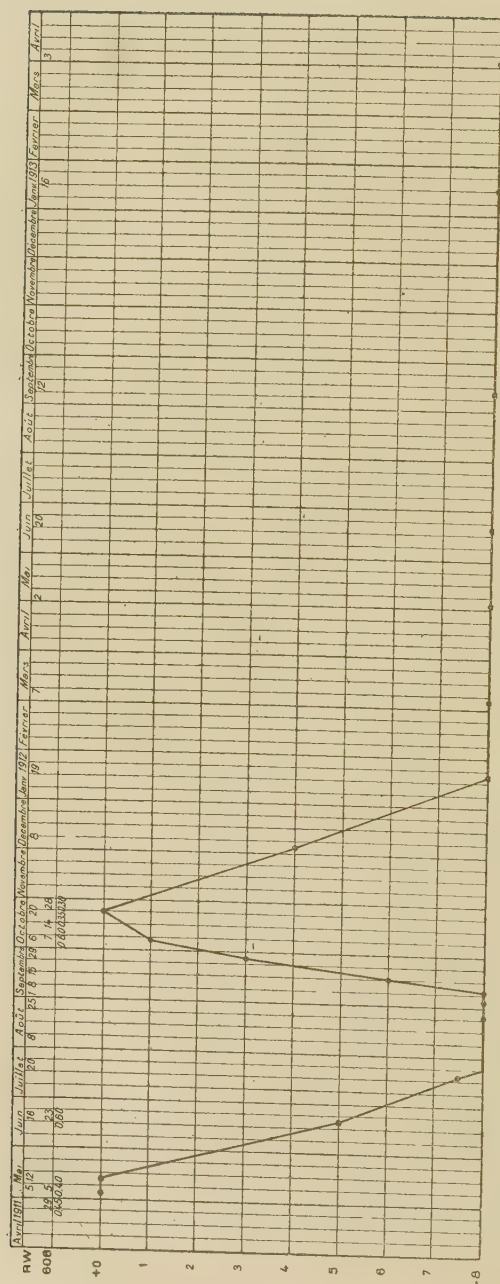
La première injection de 606 (0 gr. 40) provoque une descente parallèle jusqu'au 23 juin. Puis on observe une disso-



GRAPHIQUE VIII (Syphilis secondaire)

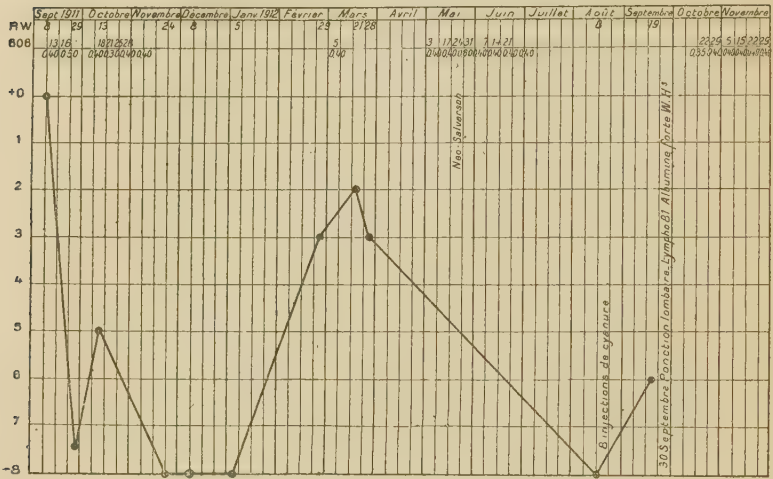
ciation : le Wassermann de l'hydrocèle remonte alors que celui du sang continue à baisser. Le sang reflète la reprise d'activité locale beaucoup plus tard, le 7 juillet, sur notre graphique, alors que le Wassermann local (hydrocèle) atteint déjà le maximum H.

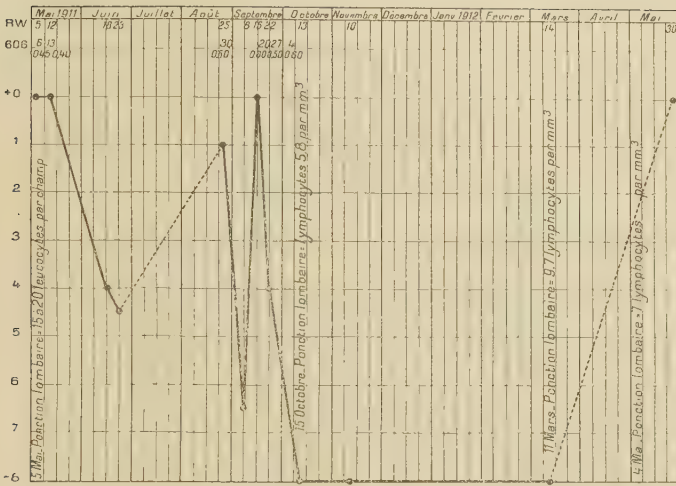
Du 1^{er} au 8 juillet l'ascension continue malgré l'injection du 1^{er} juillet. Cette deuxième injection agit donc avec le retard habituel et son action se fait sentir après coup, faisant redescendre les deux tracés. Plus forte que la première (0 gr. 60), mais comme elle isolée, cette seconde injection provoque un effet qui s'épuise à son tour. Le mouvement de reprise s'effectue avant que le Wasserman de l'hydrocèle ne soit descendu



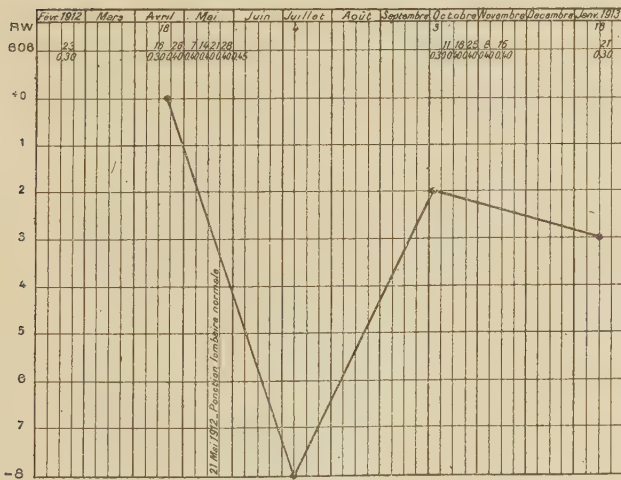
GRAPHIQUE IX (Chancres en janvier 1911. Syphilide secondaire floride en avril 1911).

à 8 et les deux tracés remontent sans s'être entrecroisés, l'hy-



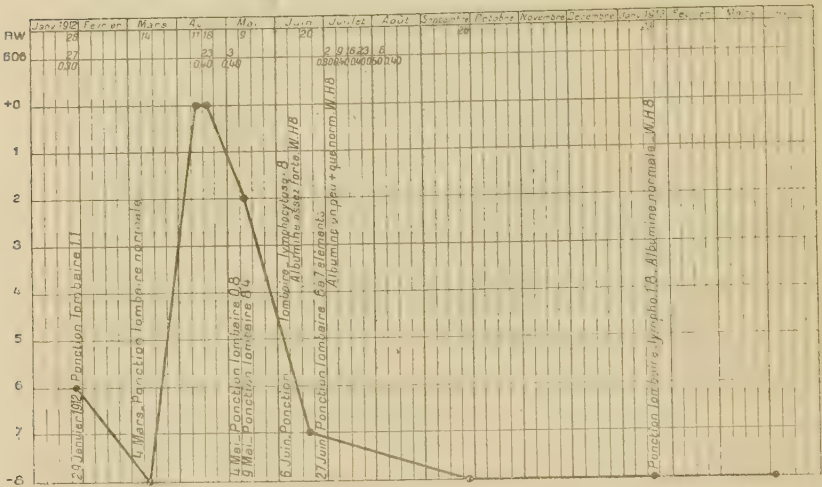


GRAPHIQUE — XIII (Syphilis secondaire).

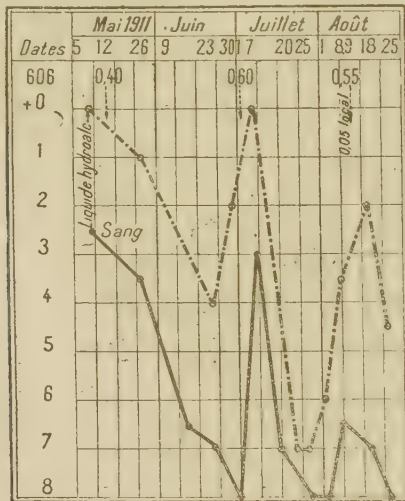


GRAPHIQUE XIV (Syphilis datant de 7 ans. La malade ayant eu dès le début 30 séries de 6 piqûres d'huile grise, et de 1910 à 1912 un traitement à l'iode de potassium associé au mercure. En février 1912 dacryo-adénite syphilitique (Dr Coutela) que le 606 guérit rapidement.)

glebert. Après une courte réaction locale, la sérosité d'hydro-



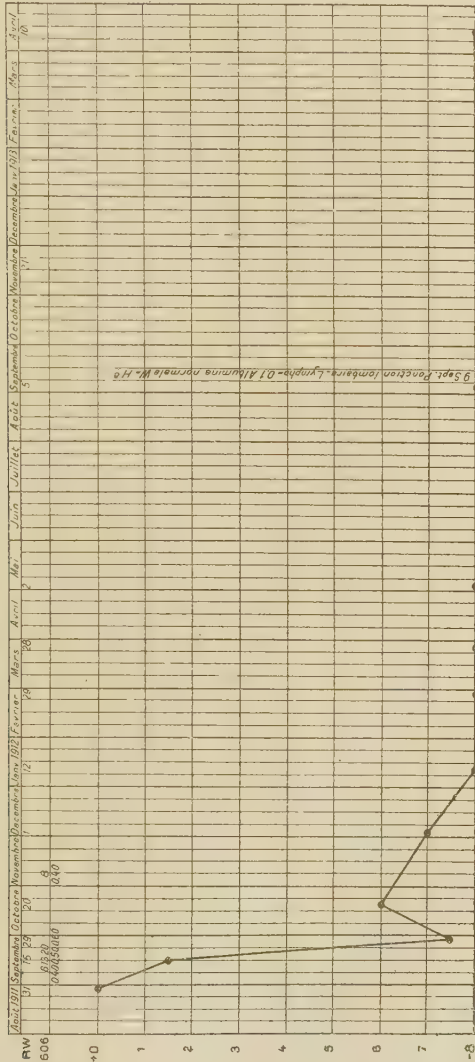
GRAPHIQUE XV (Syphilis secondaire).



GRAPHIQUE XVI

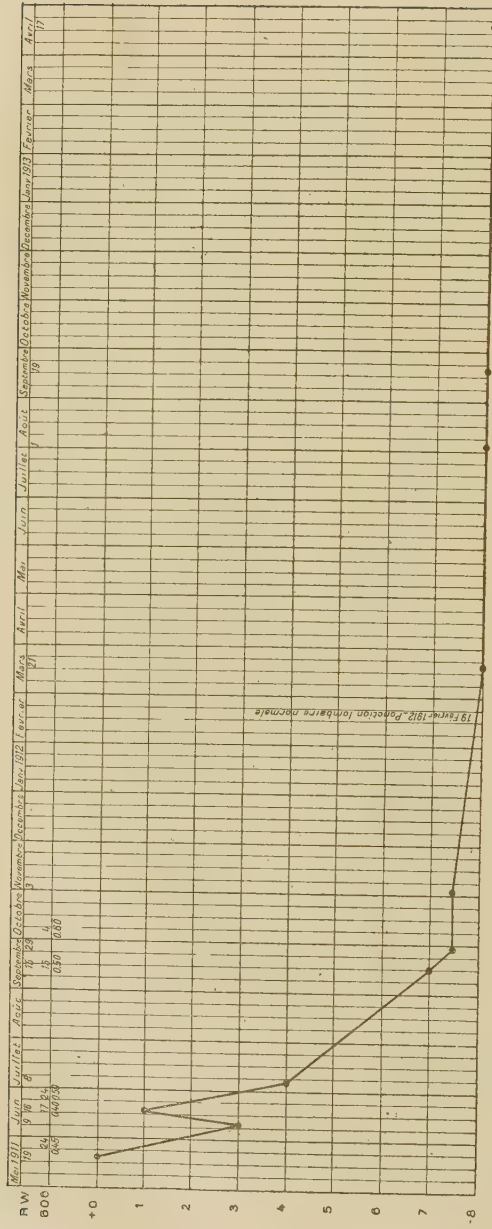
cele se mit à disparaître très rapidement. Le 25 juin il était

difficile d'en trouver et je dus faire cinq ponctions pour en recueillir un centimètre cube.

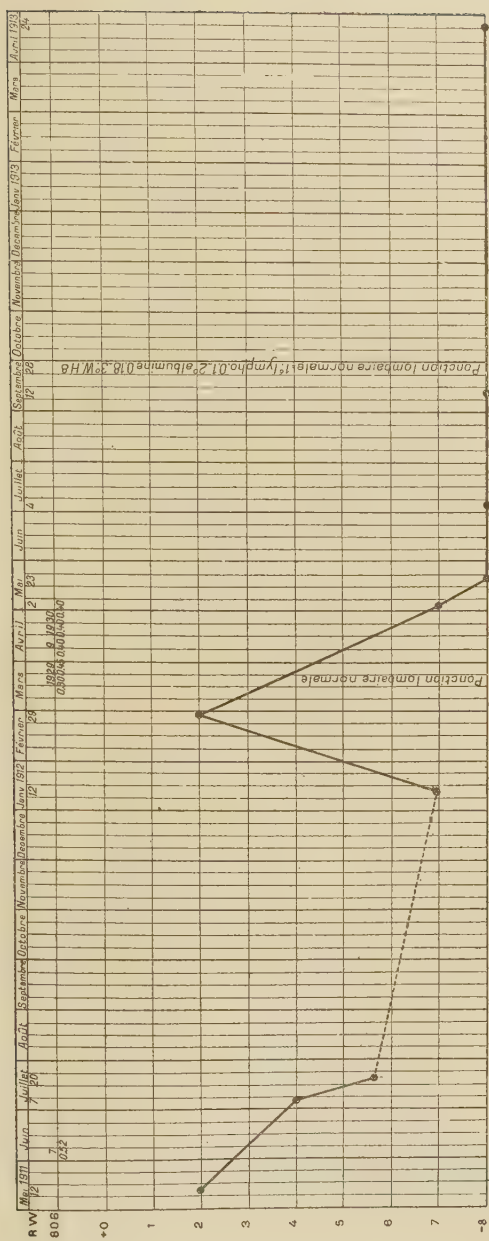


GRAPHIQUE XVII (Syphilis secondaire).

Le patient se trouvant obligé de regagner la Turquie, son



GRAPHIQUE XVIII (Syphilis secondaire).



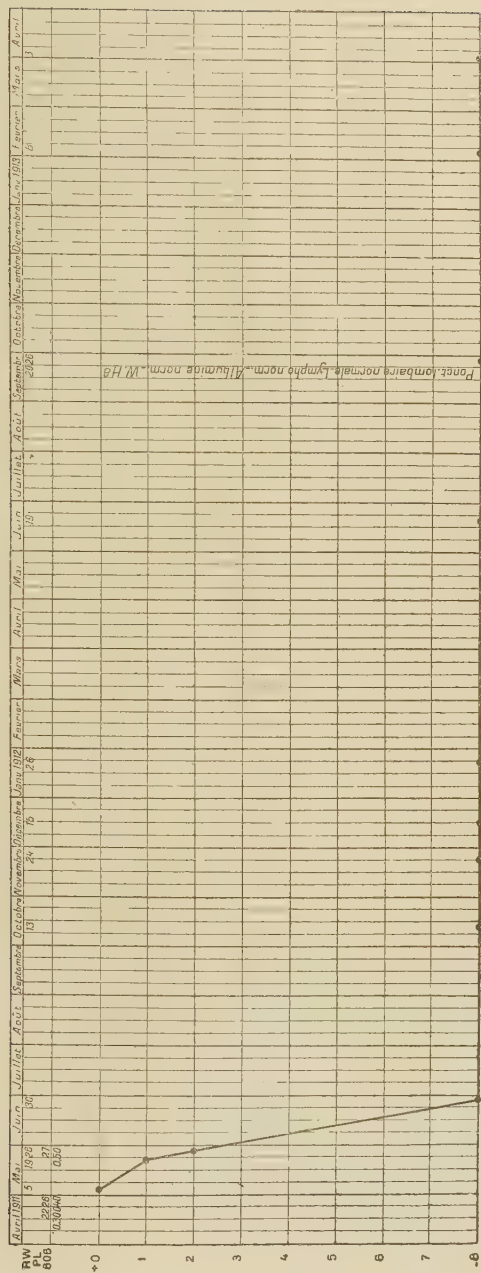
GRAPHIQUE XIX (Syphilis ancienne, début ignoré ; gomme du palais et lésions tertiaires du nez en mai 1911).

pays d'origine, je le laissai partir après lui avoir prescrit de faire chez lui un traitement classique. L'observation fut donc interrompue. Une lettre récente m'apprend que l'hydrocèle n'a jamais reparu, et que le patient n'a remarqué depuis 1911 aucune autre manifestation de sa maladie, mais je n'en tire aucune conclusion, le malade ayant échappé à ma surveillance depuis deux ans.

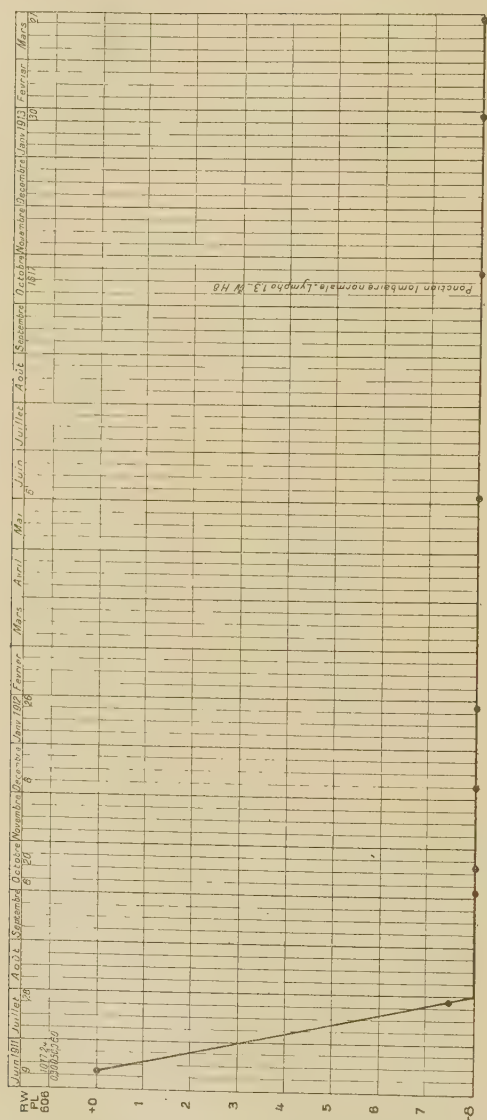
D'ailleurs, sans préjuger de la valeur du traitement local fait dans le cas particulier, nous savons maintenant que si la résistance au traitement varie pour chaque cas particulier suivant le malade, il est exceptionnel que la syphilis offre assez peu de résistance pour céder à une seule injection intraveineuse de 606, les injections agissant d'une façon toute passagère lorsqu'elles sont espacées comme sur notre graphique, alors que, si on les répète à courts intervalles, leur effet s'accumule en *prolongeant* l'action du médicament. Lorsque l'action du puissant médicament est *suffisamment* prolongée, l'activité de la syphilis ne peut reprendre, la courbe du Wassermann ne peut remonter : graphiques II, III, IV, VI, VII, IX, X, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI (1).

Je ne saurais définir au bout de combien de temps la ligne étale H_8 peut donner l'assurance d'une guérison. Tous les malades dont j'ai entrepris le traitement savent parfaitement bien la condition que je leur impose jusqu'à nouvel ordre de rester soumis à ma surveillance comme s'ils étaient condamnés par leur maladie à me revoir indéfiniment. Mais déjà pour la catégorie des malades dont on vient de voir la courbe de surveillance, l'horizontale H_8 , que je continue à observer dans les conditions de mes expériences depuis six mois, un an et deux ans, *alors que la ponction lombaire est normale*, semble incom-

(1) Je limite ici le nombre de ces graphiques. Voir aussi notre statistique dans *Paris médical* du 29 mars 1913, pp. 401-416 : Traitement par le salvarsan de la syphilis jeune, E. Jeanselme et A. Vernes.

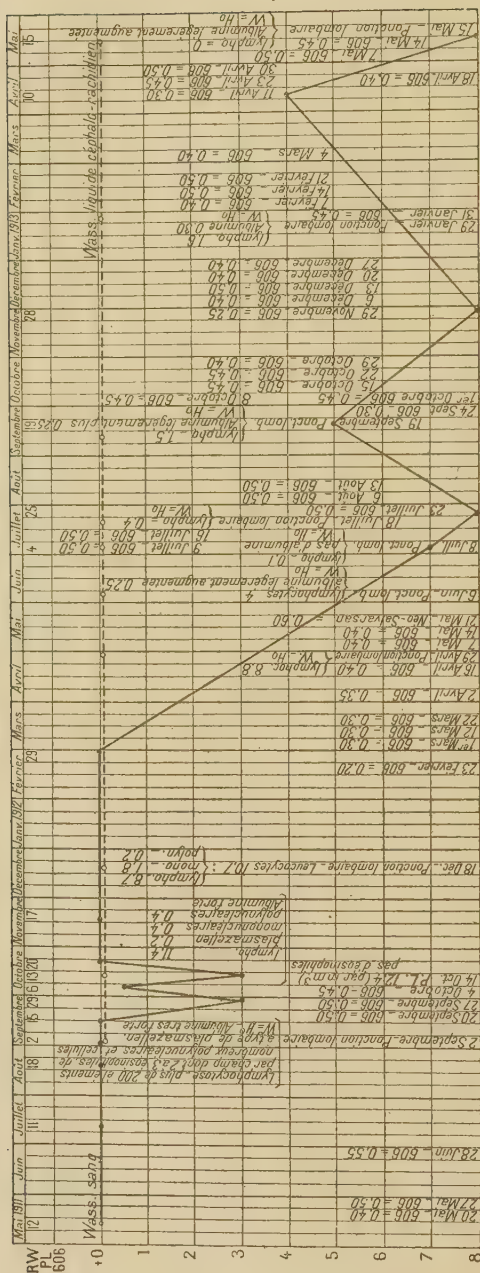


patible avec la persistance du tréponème dans l'organisme.



GRAPHIQUE XXI (Syphilis secondaire) (1).

(1) Les graphiques XX et XXI concernent le mari et la femme traités l'un et l'autre à la période secondaire.



GRAPHIQUE XXIII (M. J. H., 31 ans, 51 kilos. En mai 1911 : la malade est en période secondaire, de nombreuses plaques muqueuses hypertrophiques coexistent avec une syphilide pigmentaire du cou ; céphalée depuis un mois).

L'apparition progressive de la sensibilisatrice sous l'effet du chancre suivant le rythme que nous avons étudié (graphique I) au début de la période primaire, en fit la démonstration expérimentale. J'ai fait avec toutes les précautions du monde des milliers de Wassermann à toutes les périodes de la syphilis et j'ai toujours observé que le chancre est l'unique syphilide objective que l'on puisse voir apparaître sur la peau, le Wassermann étant négatif; cette particularité est réservée à l'accident initial. Je n'ai jamais observé que la syphilis aux autres périodes puisse se reconnaître sur la peau sans que le Wassermann soit positif. Bien plus, tant qu'il y a syphilis et lorsque l'équilibre humoral n'a pas été perturbé artificiellement, comme dans le cas de la *courbe d'activité momentanément suspendue*, la sensibilisatrice syphilitique produite reste sous tension dans l'organisme et cette tension est en raison de la vie des foyers d'entretien.

Plus l'activité générale de l'infection syphilitique est grande, plus la sensibilisatrice syphilitique est abondante. Tout foyer d'infection en déverse autour de lui vers l'ensemble du milieu humoral où cette sensibilisatrice s'équilibre : soit dans la grande circulation avec tout ce qui dépend du sérum sanguin, soit dans le milieu fermé du liquide céphalo-rachidien (1), comme s'il existait entre ces deux milieux une cloison étanche.

Les vingt-trois expériences d'où résulte mon graphique XVI, page 61, s'appliquent au cas particulier où le foyer syphilitique provoque autour de lui-même une sérosité : la sensibilisatrice syphilitique est dans cette sérosité locale en proportion plus forte que dans le reste des humeurs. D'où l'examen local par ma méthode colorimétrique de dosage est, pour le dire en passant, un précieux moyen diagnostic pour reconnaître l'origine syphilitique d'un épanchement.

(1) Le Wassermann du liquide céphalo-rachidien est toujours négatif chez le syphilitique, à moins qu'il n'y ait localement une atteinte des méninges.

A distance du foyer local, la sensibilisatrice syphilitique est uniformément répartie : un épanchement banal synovial ou séreux, le pus d'un abcès, le lait (1) ou le sérum sanguin, contiennent sous le même volume la même quantité de sensibilisatrice syphilitique.

La proportion de sensibilisatrice syphilitique ainsi répartie dans les humeurs correspond à la somme d'activité des foyers de localisation ; elle est proportionnelle à la floraison de tréponème dans l'organisme. Cette proportion de sensibilisatrice, que mesure dans nos expériences l'intensité du Wassermann, règle à tout âge de la syphilis la courbe étale du Wassermann positif, puisque cette courbe traduit la tension dans les humeurs du poison spécial de la syphilis.

Cette tension nous ne pouvons l'étudier telle qu'elle serait chez le syphilitique non soigné, parce que le diagnostic de syphilis commande un traitement. Mais nous pouvons la voir persister en dépit du traitement (graphiques XXIII, XXIV, XXV, XXVI et XXVII).

Résistance de la syphilis au traitement.

Les exemples du paragraphe précédent montrent comment le dosage colorimétrique de la sensibilisatrice syphilitique guide pour l'application du traitement. La courbe du syphilitique non traité est représentée par la ligne étale du Wassermann positif vers laquelle la courbe du syphilitique insuffisamment traité tend toujours à revenir. Un médicament

(1) En montrant le mouvement de chute provoqué par le traitement, j'ai dit : lorsque la sensibilisatrice syphilitique n'est plus produite, elle disparaît progressivement. La glande mammaire nous fournit un moyen d'étudier un des modes d'élimination de la sensibilisatrice syphilitique, en nature. L'examen du lait est des plus simple. Le lait doit avoir été fortement centrifugé et chauffé à 55°. Les cellules sont au fond et la crème à la surface dans le tube de lait centrifugé. Pour aspirer le liquide clair interposé, la pointe de la pipette fermée à la flamme plonge à travers la crème dans le liquide clair ou on la casse contre la paroi du tube.

puissant comme le 606 peut la creuser momentanément comme la surface de l'eau se creuse entre deux vagues. Et le profil des mouvements qui encadre cette passagère dépression dessine l'ampleur, la régularité et la lenteur particulières à ces mouvements (1).

J'ai montré comment la production de sensibilisatrice syphilitique est en raison de l'activité des diverses localisations du tréponème, chacun de ses foyers d'entretien étant un foyer producteur de sensibilisatrice syphilitique.

Je vais montrer maintenant que la résistance au traitement dépend de la *localisation* de ces foyers d'entretien.

La résistance de la syphilis à un traitement donné se manifeste sur la courbe du Wassermann. Lorsque l'activité des foyers prime l'activité du traitement, les foyers rebelles continuent à produire la sensibilisatrice syphilitique. Alors la tension dans les humeurs de cette sensibilisatrice est en raison de ces foyers de résistance, ce qui s'exprime sur mes courbes par la *résistance au mouvement de descente*. Exemple : Graphique XXIII.

La *localisation méningée* est ici (graphique XXIII) la pierre d'achoppement : deux ans de traitement, 47 injections de 606, n'ont pu venir à bout de l'infection.

Le Wassermann positif du liquide céphalo-rachidien devient l'unique symptôme local que l'on puisse recueillir dans l'atmosphère même de la localisation rebelle, puisque le traitement a fait disparaître l'albumine et la lymphocytose. Ce symptôme local (Wassermann positif du liquide céphalo-rachidien) nous révèle à lui seul l'existence et le siège particulier

(1) Les publications où nous voyons, dire que le Wassermann peut être dans la même semaine positif le lundi, négatif le mardi et positif le jeudi, sont plus que fantaisistes. Tout mouvement commencé met bien des jours à s'accomplir ; les fluctuations de la sensibilisatrice syphilitique se font par oscillations lentes, où les modifications de 24 ou 48 heures sont toutes petites. Quand le mouvement est aussi rapide que possible, il faut bien près de quatre jours pour lui voir parcourir l'intervalle entre deux des teintes voisines de mon échelle colorimétrique.

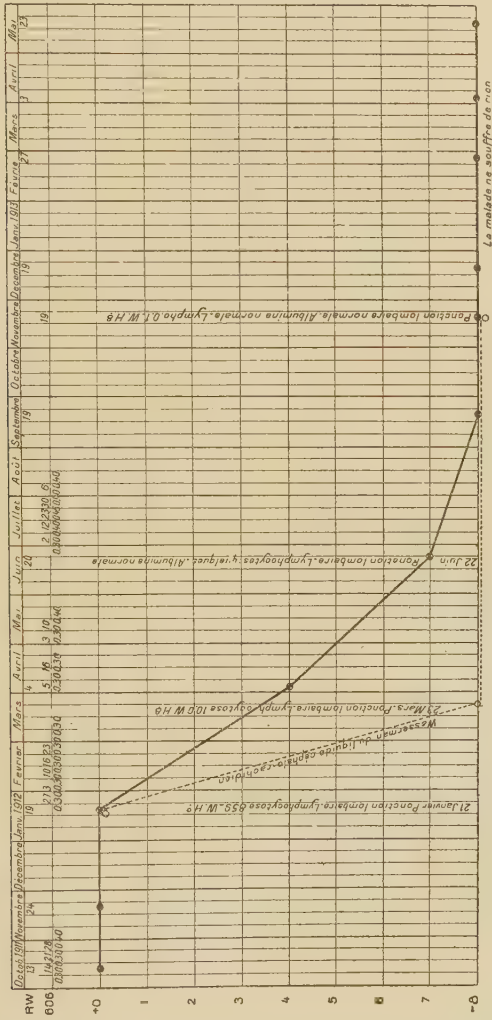
d'un foyer syphilitique (producteur de sensibilisatrice syphilitique) dont le traitement résumé sur le graphique XXIII n'a pu détruire l'activité. Révélée par cet unique symptôme local (Wassermann positif du liquide céphalo-rachidien) la méningite syphilitique latente et rebelle nous explique pourquoi le Wasserman du sang obéit aux lois de *la courbe d'activité momentanément suspendue*. La reprise d'activité s'y manifeste pour peu que l'on suspende l'influence du traitement. L'avenir nous dira qui doit l'emporter du traitement ou de la maladie.

Dans le graphique XXIV, comme pour le graphique XXIII, la ponction lombaire explique la résistance de la syphilis au traitement *du fait de la détermination méningée*. Mais la résistance au traitement est ici bien moins grande que dans le cas du graphique XXIII. Depuis près d'un an et comme suite aux 17 injections de 606, il n'existe plus de signes humoraux d'activité; le sang est normal (Wassermann négatif), le liquide céphalo-rachidien est normal (lymphocytose 0,1 par mmc. à la cellule de Nageotte; 2° albumine 0,18 centigr. par litre; 3° Wassermann céphalo-rachidien négatif). La courbe de surveillance sera néanmoins poursuivie systématiquement, c'est-à-dire et jusqu'à nouvel ordre indéfiniment, comme je l'ai dit une fois pour toutes à l'occasion des courbes de guérison. Mais les lois du mouvement de la sensibilisatrice syphilitique — telles que je les ai formulées aux paragraphes précédents — donnent à cette malade les plus grandes chances d'être guérie.

D'après ce que j'ai vu, la résistance au mouvement de descente résulte de la persistance d'une lésion syphilitique sur laquelle le traitement n'a pas une action suffisante pour anéantir l'infection. Où siège cette lésion? Théoriquement elle

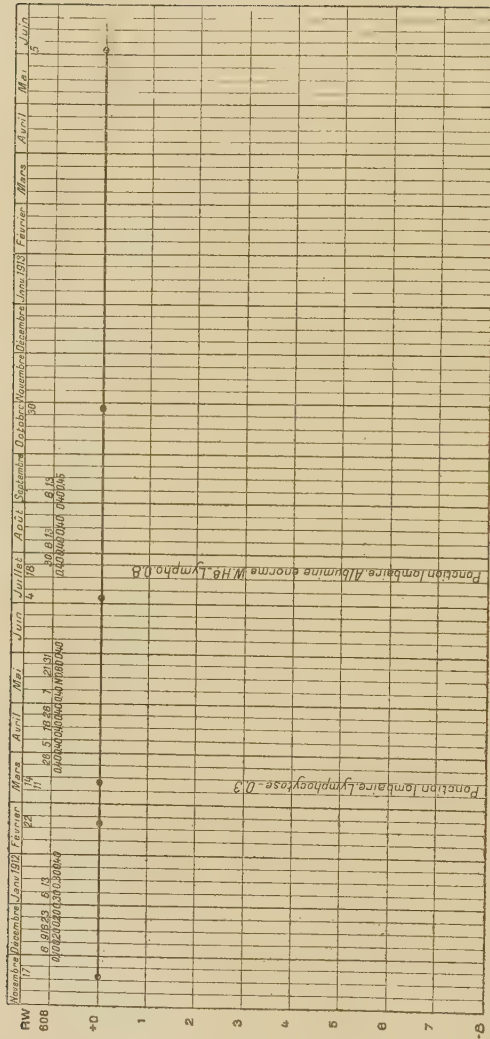
(1) Fr. B. — 43 kilos 300. Chancre en septembre 1911 au 14 octobre 1911, il en reste la trace sur la petite lèvre gauche œdématiée, pléiade ganglionnaire de l'aîne gauche et roséole généralisée.

siège n'importe où, pourvu que le traitement ne puisse l'atteindre suffisamment.



GRAPHIQUE XXIV (Syphilis secondaire).

Pratiquement, 99 fois sur 100, il semble que nous soyons

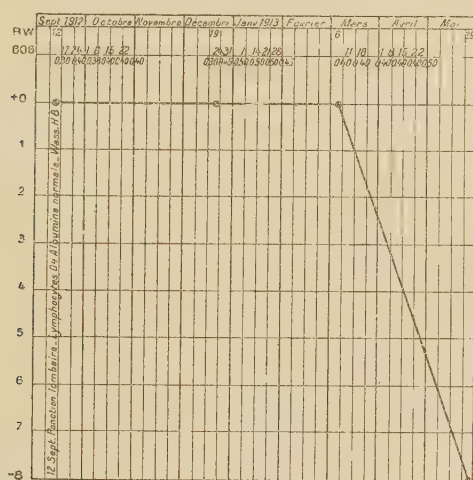


GRAPHIQUE XXV (1).

(1) Syphilis ignorée, révélée en 1909 par une gomme du voile du palais. Depuis 1910, pas d'accidents visibles de syphilis. Le dernier examen clinique complet date de juin 1913. Aucun trouble de l'état général; pas de maux de tête, tous les réflexes sont normaux. Les pupilles égales réagissent à la lumière, la droite peut-être un peu paresseusement.

en droit d'affirmer qu'elle siège à l'intérieur des enveloppes céphalo-rachidiennes (soit lésions de l'axe céphalo-rachidien, soit lésions des racines, soit lésions des méninges elles-mêmes).

Une fois pour 100 (graphique XXV), il est impossible de décèler le siège du centre de résistance. Peut-il exister dans



GRAPHIQUE XXVI (Syphilis datant de 18 ans (début en 1904). — En septembre 1912, grosse leucoplasie linguale).

les différents viscères des centres analogues à ceux que nous pouvons prouver exister dans les centres nerveux? Il nous est impossible et à quiconque de l'affirmer, ni de le nier actuellement.

En effet, ni pour le foie, ni pour le rein, ni pour l'aorte, ni pour l'œil, ni pour la peau, ni pour les muqueuses (leucoplasie) graphique XXVI, il n'existe de milieux liquides où on puisse rencontrer un reflet d'activité de la lésion, analogue à ce qu'est dans le liquide céphalo-rachidien : l'albumine, la lymphocytose, le Wassermann : reflet de la lésion méningo-

nerveuse. De sorte qu'actuellement en réservant quelques cas où la résistance au traitement est peut-être due à une lésion viscérale, cutanée ou muqueuse, il semble bien que, dans l'immense majorité des cas, le centre de résistance siège sur les méninges ou sur l'axe nerveux. Il n'y a qu'un moyen de s'en assurer, ce moyen c'est la ponction lombaire.

CHAPITRE IV

PONCTION LOMBAIRE

Trois réactions distinctes correspondent dans le liquide céphalo-rachidien à ce que doit être dans le sang la recherche du Wassermann : la lymphocytose, l'albumine et le Wassermann du liquide céphalo-rachidien.

1° *Lymphocytose*. — Avec mon collègue M. Paul Chevallier, j'ai échangé mes connaissances sur l'examen du liquide céphalo-rachidien centrifugé, telles que je les avais reçues de M. Sicard d'abord, à l'Hôtel-Dieu, puis de M. Ravaut à l'hôpital Saint-Louis, et M. Chevallier m'a transmis la technique de son maître M. Nageotte (cellule de Nageotte). L'étude comparative des deux méthodes d'examen de la lymphocytose — celle de la centrifugation, et celle de la cellule de M. Nageotte — m'a fait pour l'étude en série des liquides céphalo-rachidiens utiliser principalement la dernière : elle permet de compter les éléments avec une grande précision et en même temps de les différencier, généralement aussi bien que l'examen sur lame après centrifugation. Avec M. Chevallier, j'en ai constaté très souvent, et dans la pratique courante je n'emploie qu'accessoirement l'examen sur lame.

2° *Albumine*. — Il importe de rechercher l'albumine du liquide céphalo-rachidien dans des conditions toujours identiques. J'ai adopté celles que m'a apportées mon collègue M. Marcel Bloch : dans un petit tube (13 mm. × 60 mm.), préalablement porté au rouge pour détruire toute salissure organique,

on fait agir sur un centi-cube de liquide céphalo-rachidien, 0 cmc. 2 d'acide nitrique mesurés à la pipette graduée. L'albumine précipitée dans le mélange est évaluée en poids par comparaison avec l'échelle de Marcel Bloch. Si j'ai pu faire l'examen systématique du liquide céphalo-rachidien de tous les malades suivis dans le service de M. Jeanselme à l'hôpital Broca, je le dois en grande partie à mon précieux collaborateur M. Marcel Bloch. Outre tout ce qu'il m'a transmis de ses connaissances neurologiques personnelles, il s'est tout spécialement consacré aux ponctions lombaires du service depuis mai 1912. Ensemble nous avons poursuivi l'étude du liquide de ponction chez plus de 500 malades.

3° *Wassermann*. — Le Wasserman du liquide céphalo-rachidien doit toujours être pratiqué sur une grande quantité de liquide : 2 cmc. de liquide frais et non chauffé dans toutes mes expériences.

Un liquide céphalo-rachidien normal doit donner la triple réaction négative :

1° Lymphocytose moins de 2 par mmc. ;

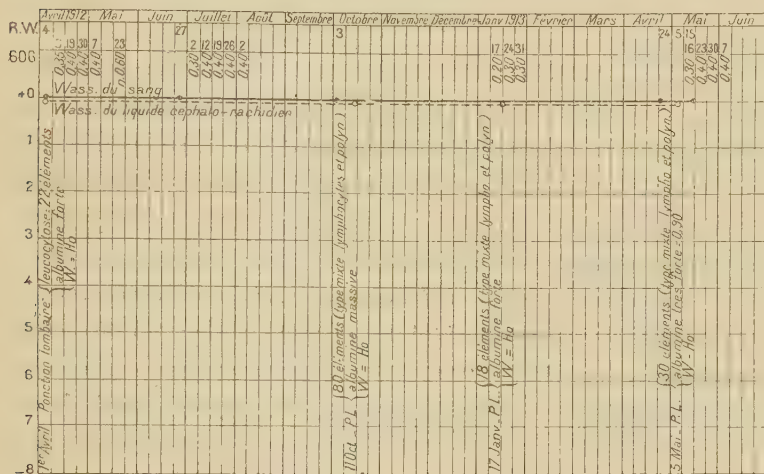
2° Albumine 0,18 centigrammes par litre à l'échelle de Marcel Bloch ;

3° Wassermann négatif H₈.

*
* *

Je me propose de reprendre à part l'étude spéciale du centre de résistance à l'action du traitement que constituent les lésions méningées ou nerveuses en particulier. La physiologie du liquide céphalo-rachidien, l'étude de la circulation nerveuse et méningée, l'étude des échanges chimiques au niveau des méninges, les rapports entre la constitution du sérum sanguin et la constitution du liquide céphalo-rachidien sont des points dont l'étude complète peut seule élucider ce problème difficile.

Mais ce qui nous importe actuellement et ce qui doit faire l'objet de notre démonstration c'est de montrer d'une façon cer-



GRAPHIQUE XXVII (Paralysie générale).

taine qu'une lésion méningo-nerveuse peut être un obstacle absolu à la chute de la courbe du Wassermann.

Pour cela nous pouvons mieux faire que de montrer l'innéficacité d'un traitement intensif sur le Wassermann de la malade du graphique XXVII atteinte de graves lésions méningées et nerveuses — méningo-encéphalite diffuse à marche rapide, paralysie générale précoce, consécutive à des lésions méningées graves de la période secondaire. La malade contractant un chancre en 1907, la lésion méningée était constatée la même année et vérifiée depuis par de multiples ponctions. De la période qui s'étend d'avril 1912 à juin 1913, la malade a subi 17 injections de 606. A aucun moment la courbe du Wassermann ne s'est abaissée au-dessous de H_0 où elle persiste immuablement. On ne peut montrer plus lumineusement l'importance des centres nerveux de résistance.

Nous avons constaté sur beaucoup d'autres malades atteints de syphilis ou de « para-syphilis » nerveuse une résistance du même ordre alors qu'il ne persistait chez ces malades aucune lésion cutanée ou viscérale autre que la syphilis nerveuse.

Non seulement la ponction lombaire a une importance capitale puisque seule elle nous explique pourquoi certains malades résistent au traitement, mais encore elle tire une importance énorme du fait qu'elle nous prouve qu'il y a des syphilitiques avec lésions en évolution du côté des espaces arachnoïdiens avec Wassermann du sang négatif. L'exemple nous en est fourni par l'étude d'un grand nombre de tabétiques, ou d'autres malades atteints de méningite syphilitique chez qui la syphilis ayant épuisé pour ainsi dire son activité dans le reste de l'organisme s'est cantonnée à l'intérieur des espaces sous-arachnoïdiens. Chez ces malades le Wassermann du sang est négatif alors que le Wassermann du liquide céphalo-rachidien est positif.

En voici un exemple pour le malade Ar..., syphilitique depuis 17 ans : le Wassermann du sang est négatif (H_8) et celui du liquide céphalo-rachidien est positif (H_0), avec 57 lymphocytes par mm^3 et 0,60 centigrammes d'albumine par litre. *Ebauche* d'Argyll et inégalité pupillaire.

CHAPITRE V

EMPLOI DU 606

Etant donné ce que nous avons montré de l'action particulière du 606 et de la résistance au médicament, on comprend combien la formule du traitement doit rester personnelle à chaque malade. Il n'existe pas actuellement d'agent tréponémique plus actif que le 606 (ou ses succédanés néo-Salvarsan, etc.).

Son action locale sur les syphilides cutanées dépasse en rapidité tout ce qu'on peut imaginer. Tout le monde est d'accord sur ce point. Les auteurs sont unanimes à reconnaître la disparition presque immédiate du tréponème dans les lésions cutanées de syphilis floride qui en contiennent les plus grandes quantités. Les effets du 606 sur les lésions superficielles et contagieuses de la syphilis permettent donc d'affirmer qu'une application de 606 convenablement faite équivaut à une stérilisation superficielle, *momentanée* : le malade est mis d'office dans l'impossibilité de répandre son mal et ceci pour quelque temps. Pour la société l'intérêt immédiat de cette prophylaxie d'urgence pour ainsi dire est immense. Mais nous pouvons faire beaucoup plus en poursuivant le traitement d'une manière méthodique. Si, dans l'ensemble de l'organisme, l'action du médicament pouvait se faire sentir aussi rapidement que sur la peau, le traitement curatif se trouverait très simplement réalisable. Or la difficulté du traitement provient de la résistance de la maladie suivant ses localisations. Certains foyers semblent tellement à l'abri du médicament qu'ils constituent pour

le traitement une véritable pierre d'achoppement. Aucune ne semble plus grande actuellement que celle des lésions méningées. C'est pourquoi, si la réaction de Wassermann employée comme nous l'avons dit nous permet d'apprécier l'intensité de la floraison du tréponème dans l'organisme, elle ne saurait aucunement à elle seule prévoir la résistance au traitement. La ponction lombaire apparaît comme la condition principale des indications du traitement. En effet, il existe une différence fondamentale entre un syphilitique avec lésions méningées et un syphilitique sans lésions méningées.

A la période du chancre les lésions méningées n'existent pas. Nous en avons réuni une centaine d'observations. Le fait est indéniable, comme en témoignent les multiples observations de nombreux auteurs. Il semble que les localisations à distance soient à ce moment particulièrement comparables sous le rapport de la résistance à ce qu'elles sont sur la peau. Un petit nombre d'injections de 606 nous ont toujours suffi dans ce cas pour obtenir chez le syphilitique traité avant la période secondaire le résultat qui d'après notre définition même équivaut à la guérison.

Dès la période secondaire, le traitement par le 606 apparaît comme plus difficile. Bien des malades néanmoins nous ont fourni des résultats aussi éclatants que ceux qu'ils nous ont été possible d'obtenir au stade primaire, mais généralement le traitement doit être poursuivi plus longtemps.

Aux périodes tardives le 606 nous a permis d'établir tout au moins deux catégories de syphilitiques; ceux pour lesquels la syphilis prête pour ainsi dire à s'éteindre est facile à guérir comme celle des malades qui sont encore au stade primaire, et ceux dont l'infection difficile à guérir présente tous les degrés de résistance au traitement et parfois dès la période des accidents secondaires.

L'action du 606 est tout à fait spéciale. On peut dire que

l'action d'une injection intraveineuse de 6o6 est aussi courte qu'elle est active. Une injection isolée ne pouvant agir que sur ce qui est aussi facile à détruire qu'une plaque muqueuse, produit sur la floraison du tréponème un trouble momentané qui restera sans aucun bénéfice durable si l'injection première n'est pas suivie d'injections successives pratiquées en temps voulu et répétées jusqu'à ce que l'influence du 6o6 ait duré jusqu'à l'extinction des derniers foyers d'entretien. C'est précisément ce point pratiquement si difficile à établir qui a servi de pivot à ma démonstration.

D'après ce que j'ai vu, une injection de 6o6 commence à être véritablement utile chez un adulte ordinaire à la dose de 0,30 centigr., à en juger par les résultats objectifs obtenus sur les accidents vulvaires contagieux des femmes de Broca, d'après une série d'essais pour déterminer la plus petite dose suffisante au point de vue prophylactique pour éviter — première partie de l'œuvre de préservation sociale — qu'aucune malade si peu qu'elle reste à l'hôpital n'en sorte avec des lésions contagieuses.

L'effet utile d'une injection en série pour le traitement méthodique — deuxième partie de l'œuvre de préservation sociale — dure huit jours en moyenne. Cette durée utile peut être prolongée si le malade est en même temps sous l'influence du mercure, le mercure retardant l'élimination de l'arsenic. Lorsque le résultat de la ponction lombaire prouve que le traitement sera compliqué parce que devant être particulièrement prolongé, l'adjonction du mercure — sous la forme par exemple de la liqueur de Van-Swiéten : 25 à 30 grammes en trois fois par jour suivant la méthode qui m'a été enseignée par M. Brocq ou sous la forme de frictions — permet, en espaçant méthodiquement les injections de 6o6 de 12 ou 15 jours, d'utiliser le nombre des injections pendant la plus grande période de temps possible, comme il résulte de plusieurs de mes observations.

Il est impossible actuellement de prévoir ce qu'une réaction méningée représente de résistance au traitement (comparer entre eux les graphiques XXIII et XXIV par exemple).

Le résultat absolu et immédiat de l'examen du liquide céphalo-rachidien n'a pas par lui-même d'importance pronostique ; de même que nous l'avons dit pour le Wassermann du sang, ce qui importe c'est l'évolution du trouble constaté : une réaction méningée extrêmement intense peut rétrocéder rapidement, spontanément ou sous l'action du traitement. Ainsi la malade Fas., qui présentait en octobre 1910 une lymphocytose énorme, présente en mai 1913, à la suite d'un traitement relativement modéré, un liquide céphalo-rachidien où tout est normal, alors que le Wassermann du sang se maintient négatif depuis un an. Au contraire on voit des localisations méningo-nerveuses des plus tenaces avec réactions modérées du liquide céphalo-rachidien.

Les signes cliniques sont, dans beaucoup de cas, d'une importance nulle pour le diagnostic de cette réaction méningée et nous pouvons citer entre plusieurs le cas de cette malade Mas... qui sans céphalée, sans troubles de l'état général ni des réflexes présentait une réaction méningée énorme = 450 éléments par mm³ — albumine massive (plus de 2 gr. 80 par litres) — Wassermann positif H₀.

Il n'est donc pas possible actuellement d'entreprendre un traitement intelligent sans avoir fait la ponction lombaire. Un liquide céphalo-rachidien normal permet de prévoir qu'à un très petit nombre d'exceptions près le malade a les plus grandes chances que son traitement soit réalisable par le 606 d'une manière pratique, c'est-à-dire avec un nombre raisonnable d'injections. Au contraire certaines altérations du liquide céphalo-rachidien permettent d'affirmer que le traitement sera difficile. Voudrait-on s'exposer à proposer au malade trois injections, alors que, dans le cas, par exemple, du graphi-

que XXIII on n'aurait rien pu lui promettre même avec une cinquantaine d'injections. Un traitement insuffisant par le 606 est comme un coup d'épée dans l'eau. Le grand danger de ce médicament serait de laisser croire aux malades qu'il suffit d'en avoir eu pour être guéri.

* * *

Je ne parle pas ici des dangers de l'intoxication, je les ai déjà discutés ailleurs. Les injections doivent être préparées avec une minutie toute spéciale (1). La tolérance du malade doit être tâtée par une première injection à dose prudente : 0,30 centigr. au maximum pour un adulte normal ; une dose inférieure à 0,30 centigr. lorsque l'examen du malade fait mettre en doute l'intégrité du foie ou du rein. Comme je l'ai montré, les réactions thermiques sont réduites au minimum lorsqu'on supprime toutes celles qui pourraient être dues à une faute dans la préparation de la solution : 5,3 pour 100 dans la statistique (2) que j'ai publiée avec M. Jeanselme. La réaction thermique devient alors une indication des plus importantes, elle résulte d'effets toxiques.

Il suffit de jeter un coup d'œil sur la courbe de température des malades — cette courbe ayant été établie de deux en deux heures après l'injection et sans exception pour tous les malades dont j'ai étudié le traitement — pour voir que la réaction thermique pour les malades qui supportent bien le 606 (et ils sont l'immense majorité) n'est pas rare après la 1^{re} injection. Cette réaction de première injection s'observe généralement chez ceux qui sont reconnus objectivement comme en période de syphilis floride.

(1) A. VERNES et J.-Ch. BONGRAND, *Compte-rendu des séances de la Société de Biologie*, séance du 27 juillet 1912, t. LXXIII, p. 229, et *Paris médical*, 25 janvier 1913, p. 197.

(2) 606 et fièvre. *Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, séance du 4 janvier 1912.

L'intoxication qui en résulte additionnée à celle que peut produire le 606 explique très certainement l'élévation thermique, qui chez ces malades succède à la première injection. Il faudrait donc se garder de croire que l'on puisse toujours considérer cette fièvre de 1^{re} injection comme un symptôme encourageant pour la suite du traitement. Une aiguille thermique dans ce cas doit toujours être envisagée comme un avertissement d'intolérance possible. Qu'elle survienne après la 1^{re} injection ou après les injections suivantes, elle se produit surtout 4 à 5 heures après l'injection. Lorsque cette réaction thermique apparaît à la 1^{re} injection, il est matériellement impossible de savoir la part qui revient à l'intensité de l'infection et celle qui pourrait revenir à la susceptibilité propre du malade au toxique injecté, et il faut se garder d'augmenter rapidement les doses avant de s'être assuré dans les injections suivantes que ce n'est pas l'intolérance au 606 qui prédomine. Cette manière de faire m'a, jusqu'à ce jour, évité par deux fois les accidents sérieux qui se seraient produits très certainement pour deux malades particulièrement intolérants. A côté de l'étude des réactions thermiques, la surveillance des urines est un point des plus importants. J'ai toujours vu les malades qui ne supportent pas le 606 avoir un coefficient azoturique insuffisant. Pratiquement et à moins d'antécédents pathologiques spéciaux, principalement en ce qui concerne le foie, la recherche de l'albumine faite par le médecin lui-même suffit presque toujours. L'absence d'albumine devant être vérifiée avant chaque nouvelle injection. L'apparition d'albumine est un indice fort important ; elle n'oblige pas toujours à interrompre le traitement mais elle nécessite une enquête chimique, histologique (examen complet, étude de l'élimination) pour être fixé sur l'état du filtre rénal. De toute façon le traitement doit être prudemment conduit, les doses premières étant maintenues ou augmentées progressivement et il y a une

grosse différence clinique entre le petit nombre des malades qui supportent mal le 606 et l'immense majorité de ceux qui le supportent parfaitement : les premiers se trouvent abattus par le traitement, les autres prennent de l'embonpoint et éprouvent souvent dès les premiers jours du traitement un bien-être assez particulier qui les fait, disent-ils, mieux portants qu'à l'état normal.

Le cas suivant montrera l'importance extrême de l'examen du foie et des urines, et la nécessité d'un grand tact et d'une grande prudence dans l'administration du médicament. Un syphilitique avec chancre et roséole ancien lithiasique biliaire reçoit une première injection de 606 : 0,30 centigr., suivie d'une élévation thermique à 39° ; au bout de huit jours, 2^e injection de 606 : 0,50 suivie d'une réaction thermique forte et prolongée : 40° le jour même 5 heures après l'injection, 40° le lendemain matin, 40°,2 le lendemain soir, avec diarrhée sanglante, vomissements, sueurs profuses, urines rares. Le malade remis au bout de 8 jours d'un état quelque peu inquiétant réclamait avec insistance la continuation du traitement par le 606. Après examen complet des urines par M. Desmoulière (coefficient azoturique 72 o/o), je fis comme dernière tentative une injection de 606 de 0,20 centigr. seulement. Cette 3^e injection fit la preuve de l'intolérance au 606 ; et donna au malade une réaction thermique à 38° avec léger malaise, ce qui me fit interrompre définitivement pour ce malade l'emploi du 606.

En dehors de l'accident que je viens de rapporter, je n'ai pu en observer que 3 (sur 4.000 injections) terminés d'ailleurs comme le précédent par la guérison, mais dont la pathogénie est beaucoup plus obscure.

Le premier concerne un syphilitique avec accidents secondaires dont le Wassermann positif H₀, le 22 juillet, se maintenait positif (II₀) jusqu'au 12 novembre, à la suite d'un traitement mercuriel par l'huile grise. La ponction lombaire indi-

quait le 22 juillet 1912 un liquide céphalo-rachidien normal sous le rapport de la lymphocytose, de l'albumine et du Wassermann. Elle était encore normale le 12 novembre 1912 (lymphocytose 0, albumine normale, Wassermann du liquide C. R. H₈) moment où le malade subit une série de 6 injections de 606. Trois semaines après la fin du traitement, le malade revient avec une *éruption toxique*, une stomatite écarlate toute particulière. La température s'élève au-dessus de 38°, la prostration est extrême, bientôt l'aspect du malade fait penser à la possibilité d'une méningite aiguë syphilitique. Le 11 février, la ponction lombaire dénote un liquide très hypertendu absolument clair : 106 éléments par mmc. (lymphocytose presque pure). Albumine 1 gr. 10 par litre, Wassermann du liquide C. R. négatif (H₈). Ce Wassermann négatif montrait que la syphilis n'était pas en jeu dans la réaction méningée. L'hypothèse de méningite arsénicale fut admise. L'observation de ce malade recueillie très minutieusement avec MM. Janselme et Marcel Bloch sera publiée en détails. Le 19 mars, le malade sortait guéri, la réaction méningée avait été un feu de paille et la ponction lombaire à la sortie indiquait : lymphocytose 3,5 ; albumine un peu augmentée 0,35 ; Wassermann H₈. En même temps, l'action, du traitement s'était poursuivie, le Wassermann du sang étant devenu négatif.

Les deux autres cas concernent deux paraplégies spasmodiques passagères observées avec M. Marcel Bloch à la suite d'un petit nombre d'injections de 606 chez des malades n'ayant manifestement aucune syphilis nerveuse ; ces deux paraplégies furent transitoires et guérèrent rapidement. Je me borne à les signaler comme les ayant observées au cours du traitement. Leurs très intéressants détails en seront publiés ultérieurement.

CONCLUSIONS

Ce mémoire est le résumé d'une longue suite d'observations. J'ai pu établir la courbe prolongée de l'évolution du Wassermann pour plus de 600 malades parallèlement à leur observation clinique.

Pour être clair, j'ai dû élaguer et condenser les faits, me bornant à en citer quelques-uns des plus typiques.

De mon exposé se dégagent les conclusions suivantes :

1° La syphilis déverse ses produits d'activité dans le milieu intérieur. C'est dans les humeurs qu'il faut rechercher les moindres reflets de la syphilis agissante. L'application des récentes découvertes biologiques permet aujourd'hui de le faire avec une singulière précision ;

2° La réaction de Wassermann est une opération extrêmement délicate, comme je l'ai montré au chapitre II.

Aussi devient-il facile de comprendre pourquoi ont été émises beaucoup d'opinions erronées sur cette réaction, de la part de médecins par ailleurs extrêmement avertis sur toutes les choses de la médecine. Elles proviennent de ce fait qu'ils ont basé leur appréciation sur des résultats obtenus souvent loin de leur service et de leur laboratoire, souvent par des méthodes trop simplifiées et en tout cas par des techniques qu'il leur a été impossible de contrôler personnellement (et dont néanmoins, chose étrange pour une opération si délicate et si grosse de conséquences, ils ont accepté le résultat sans vérification) ;

3° Il importe donc malgré l'emploi actuellement si répandu et si généralisé du procédé de Wassermann d'insister encore sur les difficultés techniques et sur les erreurs grossières trop souvent commises ;

4° A côté de la possibilité d'erreur dans les résultats, un point extrêmement important est l'interprétation de ces résultats. Avant tout évidemment, il importe de savoir si une réaction est oui ou non positive, si le malade est oui ou non syphilitique, mais étant donné qu'il est syphilitique on ne s'est pas assez rendu compte de l'importance qu'il y a à savoir comment sa syphilis évolue. En dehors des lésions objectives, nous n'avons conscience actuellement de l'activité de la syphilis et de l'action du traitement que par l'évolution de la réaction de Wassermann. Pour le clinicien et pour le thérapeute, ce n'est donc pas tellement le résultat brutal positif ou négatif qui importe, mais la possibilité en présence de plusieurs réactions successives opérées sur un même malade, de pouvoir les comparer : autrement dit de pouvoir suivre leur évolution.

Ce résultat ne peut être obtenu actuellement que par mon procédé colorimétrique et les courbes graphiques qu'il permet d'établir ;

5° La direction du traitement de la syphilis est soumise au premier chef à l'étude des mouvements de la courbe du Wassermann.

Produire un mouvement qui fasse disparaître pour toujours les signes humoraux d'activité doit être le but d'un traitement préservateur, quel que soit le médicament ;

6° Nous sommes arrivés à ces conclusions par l'étude combinée du Wassermann et du 606, mais c'est la ponction lombaire qui nous a donné la notion capitale des « centres de résistance » à l'action du traitement — centres de résistance siégeant dans le cas particulier au niveau des centres nerveux ;

7° Au-dessus d'un médicament donné et au-dessus d'actuel-

les difficultés techniques il existe donc une idée directrice d'où dépend quant à présent l'avenir du traitement de la syphilis ;

8° L'efficacité d'un médicament tel que le 606 est conditionnée par l'emploi d'une technique impeccable et par l'observation d'indications cliniques toutes spéciales. Dans ces conditions le 606 donnera des résultats qu'on ne pouvait espérer avec les anciens traitements. J'en veux pour preuve son application raisonnée et rigoureusement poursuivie chez les femmes en activité de syphilis et en état de gestation.

On connaît les résultats observés à la suite du traitement considéré comme classique. Pour n'être que d'une vingtaine decas la statistique (1) que j'ai publiée avec MM. Jeanselme et Marcel Bloch montre que non seulement le 606 ne provoque pas l'avortement, non seulement il permet à la gestation d'évoluer à terme, mais encore il empêche les enfants de naître avec les stigmates de la syphilis.

Sans aucune exception jusqu'à ce jour, le 606, que je l'aie appliqué à Broca ou hors de Broca, m'a permis de mener à bien une gestation 100 fois sur 100 (sur 36 observations actuellement en cours).

(1) *Société médicale des hôpitaux*. Bulletin du 23 janvier 1913, page 131.

VU :

Le Doyen,

LANDOUZY.

VU ET APPROUVÉ :

Le Président de thèse,

PINARD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

*Le Vice-Recteur de
l'Académie de Paris,*

LIARD.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.....	9
CHAPITRE PREMIER. — Le poison syphilitique.....	14
CHAPITRE II. — Dosage de la sensibilisatrice syphilitique...	21
CHAPITRE III. — Rapport de l'infection syphilitique à la pro- duction de sensibilisatrice syphilitique.....	44
Les Mouvements de la sensibilisatrice syphilitique.....	45
Résistance de la syphilis au traitement.....	68
CHAPITRE IV. — Ponction lombaire.....	75
CHAPITRE V. — Emploi du 606.....	79
CONCLUSIONS.....	87

